

Temblor esencial de inicio en el anciano asociado a demencia

J. Benito-León, MD, PhD; E. D. Louis, MD, MS, y F. Bermejo-Pareja, MD, PhD,
en representación del Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group

Resumen – Objetivo: Determinar si el temblor esencial (TE) se asocia con demencia prevalente. **Métodos:** Los autores identificaron a todas las personas con demencia y TE en un estudio de población del centro de España (el estudio Neurological Disorders in Central Spain [NEDICES]). La demencia se diagnosticó aplicando los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV). **Resultados:** Treinta y una (11,4%) de 273 personas con TE tenían demencia frente a 204 (6,0%) de 3.382 que no tenían tal trastorno (controles) (*odds ratio* [OR], 2,00; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,34 a 2,98, $p = 0,001$). En un modelo con ajustes para edad, accidente cerebrovascular (ACV) y nivel de educación recibida, la OR fue de 1,35; IC del 95% de 0,87 a 2,18, y $p = 0,17$. En un modelo ajustado, los casos de TE con aparición de temblor después de los 65 años tuvieron un 70% más de posibilidades de tener demencia que los controles (OR, 1,70; IC del 95%, 1,04 a 2,76; $p = 0,03$), en tanto que los casos de TE con aparición de los temblores a una edad ≤ 65 años y los controles tenían las mismas probabilidades de sufrir demencia (OR, 0,38; IC del 95%, 0,09 a 1,73; $p = 0,21$). **Conclusiones:** El TE que aparece en la vejez se asoció a la demencia. Es necesario realizar estudios prospectivos para dilucidar la asociación entre TE y demencia.

NEUROLOGY 2006;66:1500-1505

La característica más reconocible del temblor esencial (TE) es que es un temblor que se desencadena con la acción. Estudios recientes indican que es posible que haya características adicionales motrices (p. ej., temblor intencional, ataxia) y no motrices (déficit cognitivos y cambios de personalidad leves)¹.

En tanto que se ha dicho que los déficit cognitivos leves, que tienen lugar principalmente en la función ejecutiva frontal y la memoria, se producen en pacientes con TE²⁻⁷, no se ha llevado a cabo ningún estudio para determinar si existe alguna relación entre el TE y la demencia. Por el contrario, suele aceptarse que la demencia se asocia a otras enfermedades progresivas que aparecen a edades avanzadas, como la enfermedad de Parkinson (EP)⁸⁻¹⁰.

En este estudio transversal, hemos intentado establecer si el TE se asocia a la demencia de forma frecuente. Su población se compuso de varios miles de personas ancianas del centro de España, no ingresadas en residencias ni hogares de ancianos^{11,12}. La misma cohorte se utilizó en estudios recientes a fin de establecer la prevalencia y la incidencia de TE y EP¹³⁻¹⁶.

Métodos. Las informaciones para estos análisis se extrajeron del estudio Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES), un estudio poblacional longitudinal de la prevalencia, la incidencia, los determinantes y las asociaciones entre enfermedades de los ancianos relacionadas con la edad, entre ellas la demencia, la EP y el TE^{11,12}. La población del estudio comprendía a ancianos, de 65 años y mayores, provenientes del censo de tres comunidades del centro de España: 1) Las Margaritas, barrio obrero de Getafe (alrededores de Madrid); 2) Lista, distrito habitado mayormente por profesionales en el barrio de Salamanca (centro de Madrid), y 3) Arévalo, la región agrícola del Ayuntamiento de Arévalo (125 km al noroeste de

Madrid). El estudio consiguió el apoyo de la junta institucional de revisiones. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito (y firmado) de todos los participantes en el momento de su incorporación al estudio.

Diseño del estudio y cuestionarios de detección. Se han publicado informes detallados sobre la población del estudio, los métodos de muestreo y las evaluaciones¹¹⁻¹⁶. Brevemente, se llevó a cabo una evaluación inicial (1994 hasta 1995) y una segunda de seguimiento (1997 hasta 1998) (figura 1). Se entrevistó a los participantes por medio de un cuestionario de detección de 800 preguntas; se envió por correo una forma abreviada del cuestionario a los que no pudieron asistir a la detección en forma de visita personal o telefónica. Tanto el cuestionario de 800 preguntas como el formulario abreviado revelaron datos sobre características demográficas, trastornos neurológicos (TE, accidente cerebrovascular [ACV], demencia y parkinsonismo), medicaciones actuales, enfermedades (p. ej., hipertensión, diabetes), síntomas depresivos («¿Sufre usted de depresión?»), quejas sobre deterioro cognitivo, hábitos tabáquicos (algunas veces frente a nunca), consumo de alcohol (al menos una vez a la semana durante toda la vida [algunas veces frente a nunca]) y médico de familia (nombre y otra información de contacto). Se incorporó una pregunta para detección de TE («¿Alguna vez ha experimentado temblor de la cabeza, las manos o las piernas que haya durado más de algunos días?»)¹¹⁻¹⁶. Esta pregunta fue una adaptación al español de la utilizada por el Italian Longitudinal Study on Aging Working Group¹⁷. En nuestro estudio de la incidencia del TE, la sensibilidad de la pregunta de detección fue del 68,6% (57/83)¹⁶. Los instrumentos de detección de la demencia comprendían una prueba cognitiva (versión de 37 preguntas del Mini-Mental State Examination [MMSE]) y la Pfeffer FAQ (Instrumental Activities of Daily Living Scale)¹⁸⁻²⁰. Este protocolo de detección de la demencia fue diseñado y validado en un Estudio del Envejecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹ que incluía la investigación de acuerdos interobservadores entre investigadores internacionales con experiencia en demencia²². Las sensibilidades, tanto de la versión de 37 preguntas del MMSE como de la escala Pfeffer FAQ, fueron superiores al 90%¹⁸.

Examen neurológico. Los participantes se consideraban positivos en cuanto a demencia si: 1) puntuaban < 24 puntos en la versión de 37 preguntas del MMSE y > 5 puntos en la escala Pfeffer

Departamento de Neurología (J. B.-L.), Hospital General de Móstoles y del Departamento de Neurología (F. B.-P.), Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España, y del G. H. Sergievsky Center y Department of Neurology (E. D. L.), College of Physicians and Surgeons, Columbia University, Nueva York, Estados Unidos.

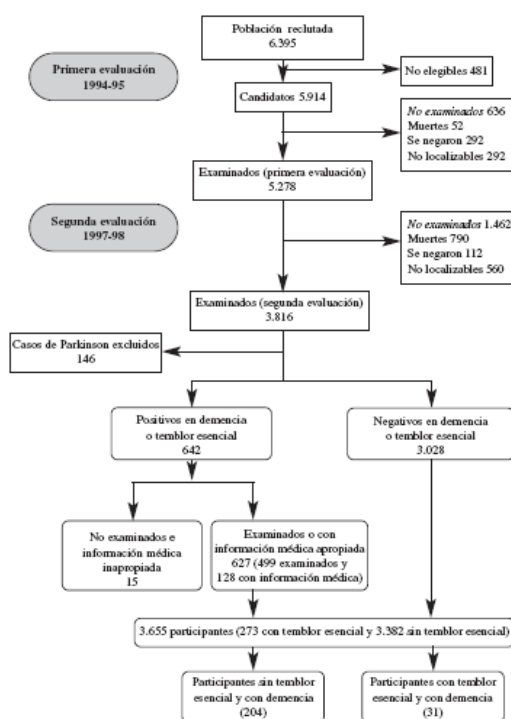


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio Neurologic Disorders in Central Spain (NEDICES) en cada paso de los dos estudios evaluativos.

FAQ¹⁸⁻²⁰, o bien 2) había valores omitidos (es decir, el participante dejaba una pregunta sin responder) en la versión de 37 preguntas del MMSE o en la escala Pfeffer FAQ¹⁸⁻²⁰, o bien 3) había antecedentes de deterioro cognitivo según el cuestionario. Los participantes se consideraban positivos en cuanto a TE si respondían «sí» a la única pregunta de detección del TE.

Cada una de las personas que resultaban positivas con respecto a cualquiera de las dos enfermedades se sometían a un examen neurológico en las clínicas del Servicio Nacional de la Salud o en su domicilio^{11,12}. El examen neurológico comprendía una revisión neurológica general (estado mental, habla, pares craneales, fuerza y tono, modalidades sensitivas primarias, reflejos, signos del extensor del dedo gordo, coordinación y marcha), así como la parte referida al movimiento de la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)²³. En el curso del examen neurológico, también se pidió a los participantes que realizaran tres tareas manuales a fin de valorar sus temblores posturales y cinéticos, que eran el mantenimiento de la extensión de los dos brazos, la maniobra dedo-nariz-dedo de forma bilateral (con un mínimo de seis repeticiones con cada brazo) y el dibujo de una espiral de Arquímedes con el brazo dominante²⁴. El examen fue realizado por uno de los ocho neurólogos experimentados que se reunieron al comienzo del estudio para establecer con qué métodos normalizados se realizaría e interpretaría el examen.

Además, todos los participantes, con independencia de los resultados de la detección, pasaron una serie de pruebas neuropsicológicas controladas por psicólogos, trabajadores sociales, estudiantes de enfermería y médicos generalistas, todos los cuales recibieron formación por un investigador clínico con vasta experiencia en investigación de las ciencias de la salud. Las pruebas neuropsicológicas fueron las siguientes:

1. Capacidad cognitiva global. Se evaluó con el MMSE. Esta escala breve suele utilizarse en detecciones poblacionales¹⁸. En este

estudio se aplicó una versión ampliada, diseñada por un grupo de estudios epidemiológicos de la OMS (de 0 [deterioro mayor] a 37)¹⁹.

2. Función ejecutiva frontal. En el Formulario A del Trail Making Test²⁵, el participante tiene que enlazar en orden sucesivo los números del 1 al 25, que están distribuidos al azar en una hoja de papel. La puntuación se basa en el tiempo necesario (> 5 frente a < 5 minutos) para finalizar la tarea y en la cantidad de errores. Las puntuaciones más altas indican mayor deterioro cognitivo²⁵.

3. Fluidez verbal. Se evaluó la fluidez semántica (nombrar animales y frutas en 60 segundos). Las puntuaciones más bajas indican mayor deterioro cognitivo²⁶.

4. Memoria. Se evaluó con las pruebas siguientes: a) Prueba de los seis objetos^{27,28}. (Prueba de nombrar: capacidad de dar nombre a dibujos lineales de seis objetos comunes [intervalo 0 (mayor deterioro cognitivo) a 6]; recuerdo libre inmediato de los seis objetos [intervalo 0 (mayor deterioro cognitivo) a 6]; recuerdo libre retrasado de los seis objetos cinco minutos más tarde [intervalo 0 (mayor deterioro cognitivo) a 6]). b) Recordar el relato: la tarea de recordar el relato deriva de la Wechsler Memory Scale-Rev. y la memoria medida (memoria lógica inmediata y memoria lógica retrasada), de material contextual presentado oralmente²⁹. Se sumó la cantidad total de palabras recordadas (intervalo 0 [mayor deterioro cognitivo] a 6)²⁹.

5. Inteligencia premórbida. Esto se evaluó con la Word Accentuation Test, que valora la acentuación de 30 palabras de uso infrecuente en español, escritas sin tilde. Se trata de una herramienta de uso sencillo para calcular la inteligencia premórbida de personas de lengua española (intervalo 0 [mayor deterioro cognitivo] a 30)³⁰.

En el caso de los participantes a quienes no se pudo examinar, se pidió sus historiales a sus médicos de familia, a los hospitales donde habían estado ingresados y a los neurólogos especialistas (en caso de haber consultado a alguno). Además de estos historiales médicos, se revisó el diagnóstico del certificado de fallecimiento de cada uno de los participantes que hubieran muerto antes del examen neurológico.

Se aplicaron los criterios de demencia del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV)³¹. Las informaciones disponibles comprendían un historial semiestructurado, el examen del estado mental y una serie de pruebas neuropsicológicas. Para el diagnóstico de demencia era necesario que hubiese deterioro de las funciones sociales o laborales (Clinical Dementia Rating de 1 o más) basado en la información obtenida de un informante fiable, como por ejemplo el cónyuge u otro cuidador³². Se obtuvo información médica complementaria sobre participantes con posible demencia (principalmente en el caso de los participantes que no pudieron examinarse o que no realizaron la serie completa de pruebas neuropsicológicas). En estos casos, se consiguieron los historiales en poder de sus médicos de familia, geriatras, neurólogos (si habían visitado a alguno) e ingresos hospitalarios. Además de estos historiales, se revisó el certificado de fallecimiento de cada uno de los participantes que hubieran muerto antes del examen neurológico a fin de establecer si se mencionaba la demencia como uno de los diagnósticos. Los historiales médicos de todos los participantes a quienes se diagnosticó demencia fueron revisados por un neurólogo experimentado especialista en enfermedades demenciales con ayuda de un geriatra. Si se había diagnosticado demencia, se obtuvo, del informante fiable y de los historiales médicos, información sobre la edad del paciente al inicio de los síntomas.

Dos neurólogos estudiaron por separado los diagnósticos de demencia, para lo cual aplicaron los criterios del National Institute of Neurological and Communication Disorders Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association en busca de enfermedad de Alzheimer posible y probable³³, así como los del DSM-IV en busca de demencia vascular³¹. Cuando la causa concreta de la demencia era conocida, se estableció como demencia secundaria, mientras que se consideró como etiología indeterminada cuando la información clínica era insuficiente.

Los criterios de diagnóstico del TE (aplicados a los participantes a quienes se examinó y en aquellos cuyos historiales se revisaron)^{18,19} fueron similares a los utilizados en el estudio hecho en Sicilia³⁴. De esta manera, primero se diagnosticaba TE a los participantes si experimentaban temblor en movimiento de la cabeza, las extremidades o la voz sin ninguna otra causa reconocible. En segundo lugar, el temblor tenía que ser de aparición lenta (es decir, lento y progresivo) y: 1) estar presente desde al menos un año atrás o 2) ir acompañado de antecedentes familiares del mismo trastorno (al menos un familiar en primer grado que estuviese afectado). Y tercero, medida por medio de la espiral de Arquímedes, la gravedad del temblor ha-

bía de ser de moderada mayor (puntuación > 1 según el Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor Rating Scale)²⁴. No se consideró que tuvieran TE los pacientes con temblor por síndrome de abstinencia del alcohol, hipertiroidismo, ansiedad, EP, consumo de fármacos antidopaminérgicos, tratamiento con litio u otras causas conocidas. Si se había diagnosticado TE, se investigaba la edad del paciente a su aparición. Los casos de TE identificados por uno de los ocho neurólogos fueron examinados inmediatamente y de forma independiente por dos neurólogos más, quienes visitaron juntos a cada paciente¹⁶. Se los consideró con TE únicamente cuando había coincidencia entre los tres neurólogos¹⁶.

Análisis de los datos. A fin de maximizar la cantidad de casos de TE y de demencia, utilizamos los datos de la segunda evaluación (1997 a 1998) (es decir, incluimos todos los casos disponibles tanto sobre prevalencia como sobre incidencia del TE [$n = 273$] y de la demencia [$n = 235$] (figura 1)). Descartamos los datos de 146 personas con parkinsonismo, ya que nuestra intención en ese análisis era valorar si el TE se asociaba a la demencia en una población que no tenía enfermedades conocidas que estuvieran relacionadas con una pauta neuropsicológica de deterioro cognitivo similar, principalmente parkinsonismo^{2,7,35}.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con ayuda del programa informático SPSS (versión 13.0, SPSS, Chicago, IL). Todos los análisis fueron transversales. Se comparó sexo, edad en años y otras covariantes entre participantes con TE y controles y entre pacientes con demencia y sin ella. Las variables categóricas se compararon por medio de pruebas de χ^2 y las variables continuas por medio de pruebas de la t de Student. Se hicieron análisis de regresión logística para comprobar la asociación de la variable de resultado (demencia) con el diagnóstico (pacientes con TE frente a controles). Comenzamos con un modelo no ajustado. Luego, en modelos ajustados, primero tomamos en cuenta todas las variables que en los modelos univariantes se asociaban ya sea a TE o a demencia (Modelo 1 [criterios menos restrictivos para los factores de confusión]). Las variables que tuvimos en cuenta eran: la edad en años, el sexo, el nivel de educación (analfabeto, sabe leer y escribir, estudios primarios, estudios secundarios), tabaquismo (algunas veces frente a nunca), consumo de alcohol (al menos una vez por semana durante toda la vida [algunas veces frente a nunca]), diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía y síntomas depresivos (¿Sufre usted de depresión?) y uso actual de alguna medicación que pudiera afectar la función cognitiva (como ansiolíticos, estimulantes, antipsicóticos, antidepresivos, antihistamínicos o antiepilépticos [sí frente a no])³⁶. En algunos análisis, los casos de TE se estratificaron en: aparición en la juventud (≤ 65 años) frente a aparición en la edad avanzada (> 65 años). Se eligieron edades alternativas como límites de la estratificación (60, 70, 75 años) en diferentes análisis.

Resultados. Se detectaron 235 casos de demencia (prevalencia = 235/3.655 = 6,4%; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 5,7 a 7,2 %). Los participantes con demencia y sin ella diferían en varios aspectos, entre ellos la edad y el nivel de educación (tabla 1) y lo mismo ocurrió entre los participantes con TE y sin él (controles) (tabla 2). Treinta y uno (11,4%) de 273 casos de TE tenían demencia frente a 204 (6,0%) de 3.382 controles (*odds ratio* [OR], 2,00; IC del 95 %, 1,34 a 2,98, $p = 0,001$). En 26 (83,9%) de 31 casos de pacientes con demencia y con TE, el temblor apareció antes que la demencia; en cinco (16,1 %) de 31 casos de demencia con TE, la aparición de la demencia precedió a los temblores.

Los casos de TE se dividieron en aparición en la juventud (edad de aparición ≤ 65 años, $n = 91$, edad actual = 72,9 \pm 5,0 años) frente a aparición en la edad avanzada (edad de aparición > 65 años, $n = 182$, edad actual = 79,1 \pm 6,4 años) ($p < 0,001$). Dos (2,2%) de los casos de TE de aparición en la juventud y 29 (15,9%) de aparición en la edad avanzada tenían demencia ($p = 0,001$).

En los modelos ajustados, primero tuvimos en cuenta las posibles variables de confusión que se asociaban tanto al TE como a la demencia (Modelo 1) y luego las variables relacionadas ya sea con el TE o bien con la demencia (Modelo 2);

Tabla 1 Características clínicas y demográficas de los participantes con demencia frente a sin demencia

	Con demencia $n = 235$	Sin demencia $n = 3.420$
Edad, años*	83,0 \pm 7,0	75,3 \pm 6,0
Mujeres*	164 (69,8)	1.985 (58,0)
Nivel de educación*		
Analfabetos	82 (35,2)	379 (11,1)
Saben leer y escribir	84 (36,1)	1.439 (42,2)
Estudios primarios	51 (21,9)	1.095 (32,1)
Estudios secundarios	16 (6,9)	500 (14,6)
Fumadores (alguna vez)*	46 (19,6)	1.167 (34,1)
Consumo de alcohol (alguna vez)*	84 (35,7)	1.646 (48,1)
Accidente cerebrovascular*	55 (23,4)	171 (5)
Diabetes mellitus	45 (19,1)	642 (18,8)
Hipertensión	127 (54,0)	1.917 (56,1)
Cardiopatía	29 (12,3)	380 (11,1)
Síntomas depresivos	52 (22,1)	686 (20,1)

Se incluyen las medias \pm desviación estándar (DE) y la frecuencia (%). La edad en 31 participantes con demencia y con temblor esencial = 84,1 \pm 6,8 frente a 82,8 \pm 7,0 en los 204 participantes con demencia pero sin temblor esencial ($p = 0,33$).

* $p < 0,001$.

Tabla 2 Características clínicas y demográficas de los participantes con temblor esencial frente a los participantes sin temblor esencial (controles)

	Temblor esencial, $n = 273$	Control, $n = 3.382$
Edad, años ^b	77,0 \pm 6,6	75,7 \pm 6,3
Mujeres	165 (60,4)	1.984 (58,7)
Nivel de educación*		
Analfabetos	58 (21,2)	403 (11,9)
Saben leer y escribir	115 (42,1)	1.408 (41,7)
Estudios primarios	67 (24,5)	1.079 (32,0)
Estudios secundarios	33 (12,1)	483 (14,3)
Fumadores (alguna vez)	83 (30,4)	1.130 (33,4)
Consumo de alcohol (alguna vez)	131 (48,0)	1.599 (47,3)
Accidente cerebrovascular*	25 (9,2)	201 (5,9)
Diabetes mellitus	52 (19,0)	635 (18,8)
Hipertensión	161 (59,0)	1.883 (55,7)
Cardiopatía	34 (12,5)	375 (11,1)
Síntomas depresivos ^c	99 (36,3)	639 (18,9)

Se incluyen las medias \pm desviación estándar (DE) y la frecuencia (%).

* $p < 0,05$. ^b $p < 0,01$. ^c $p < 0,001$.

los resultados fueron similares (tabla 3). Los casos de TE con aparición del temblor después de los 65 años tenían entre el 64 y el 70 % más de posibilidades de sufrir demencia que los controles, en tanto que los casos de TE con aparición del temblor a los 65 años o menos y los controles tenían las mismas posibilidades de sufrir demencia (tabla 3). Se escogieron otras edades además de los 65 años (60, 70 y 75 años) como punto de referencia de la estratificación en los análisis de la edad a la aparición, pero el uso de estas edades en vez de la de 65 años no afectó a los resultados.

Tabla 3 Probabilidades de demencia en casos de TE frente a participantes sin TE (controles)

	Modelo 1			Modelo 2		
	OR	IC del 95%	p	OR	IC del 95%	p
TE (los 273)	1,38	0,87-2,18	0,17	1,35	0,85-2,15	0,20
TE (182 casos de aparición de TE en la edad avanzada)	1,70	1,04-2,76	0,03	1,64	1,01-2,68	0,048
TE (91 casos de aparición de TE en más jóvenes)	0,38	0,09-1,73	0,21	0,41	0,09-1,82	0,24

En los modelos ajustados, el modelo 1 tomaba en cuenta todas las variables que en los modelos univariante se asociaban tanto al TE como a la demencia (a un nivel $\alpha < 0,05$) y el modelo 2 tomaba en cuenta todas las variables que en los modelos univariante se asociaban o bien al TE o bien a la demencia (a un nivel $\alpha < 0,05$). Modelo 1: con ajustes por edad en años, ACV y nivel de educación (variables asociadas tanto al TE como a la demencia). Modelo 2: con ajustes por edad en años, sexo, nivel de educación, ACV, consumo de alcohol, tabaquismo y síntomas depresivos (variables asociadas o bien al TE o bien a la demencia).

TE = temblor esencial; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza; ACV = accidente cerebrovascular.

Realizamos un análisis secundario del que excluimos a los 738 participantes que tenían síntomas depresivos y encontramos que el TE de aparición en la edad avanzada se asociaba a la demencia en los modelos no ajustados (OR, 3,69; IC del 95 %, 2,24 a 6,08, $p < 0,001$) y ajustados (OR del modelo 1, 2,16; IC del 95 %, 1,21 a 3,85, $p < 0,009$; OR del modelo 2, 2,17; IC del 95 %, 1,22 a 3,87, $p < 0,009$). Hubo 763 participantes que tenían síntomas depresivos o que estaban tomando antidepressivos. Al excluir a estos 763, el TE de aparición en la edad avanzada se asoció a demencia en los modelos no ajustado (OR, 3,57; IC del 95 %, 2,15 a 5,95, $p < 0,001$) y ajustados (OR del modelo 1, 2,07; IC del 95 %, 1,15 a 3,73, $p < 0,016$; OR del modelo 2, 2,07; IC del 95 %, 1,14 a 3,74, $p < 0,016$). En otros análisis secundarios excluimos a los 461 participantes analfabetos y descubrimos que el TE de aparición en la edad avanzada se asociaba a la demencia en un modelo no ajustado (OR, 2,32; IC del 95 %, 1,30 a 4,13, $p = 0,004$). En modelos ajustados, las OR fueron similares a los de las análisis que no excluían a los participantes analfabetos (tabla 3), los IC eran más amplios y no se alcanzaba la significación estadística (OR del modelo 1, 1,53; IC del 95 %, 0,80 a 2,92, $p = 0,20$; OR del modelo 2, 1,45; IC del 95 %, 0,75 a 2,80, $p = 0,27$). Hubo 738 participantes que tomaban una medicación que podía afectar a la función cognitiva, pero los estudios adicionales que controlaron el uso de esas medicaciones (es decir, el uso de una o más, sí frente a no) no alteraron los resultados.

Los casos de demencia se estratificaron en categorías etiológicas. La gran mayoría tenían enfermedad de Alzheimer (EA): 176 (74,9 %) con EA; 35 (14,9 %) con demencia vascular; 3 (1,3 %) con demencia mixta (EA más cerebrovasculopatía); 6 (2,6 %) con demencia secundaria y 15 (6,4 %) con

etiologías indeterminadas. Dentro del estrato mayor (EA), la aparición en la edad avanzada se asociaba a demencia (OR no ajustada, 2,28; IC del 95 %, 1,47 a 3,52, $p < 0,001$; véanse los OR ajustados en la tabla 4). No hubo relación entre TE de aparición en la edad avanzada y demencia vascular (OR no ajustada, 0,65; IC del 95 %, 0,09 a 4,78, $p = 0,67$).

Comentario. Así como la presencia de problemas cognitivos leves (en especial problemas de la función ejecutiva frontal) en el TE ha quedado bien establecida²⁻⁷, este estudio examina la posible asociación entre TE y demencia. La aparición de TE en la edad avanzada se asoció a la demencia.

La estimación de la prevalencia de la demencia originada en la evaluación inicial de NEDICES y publicada por él (5,9 %; IC del 95 %, 5,3 a 6,5 %)³⁷ y la misma estimación originada en esta segunda evaluación de NEDICES (6,4 %; IC del 95 %, 5,7 a 7,2) son similares a las observadas en otros estudios poblacionales europeos, en los que la prevalencia sin analizar en participantes de más de 65 años oscila entre el 5,9 y el 6,4 %³⁸, lo que indica que nuestro método de diagnóstico de la demencia fue razonable.

El fundamento anatomopatológico de la demencia en el TE de aparición en la edad avanzada no está claro. El TE puede ser parte de una familia de enfermedades enlazadas por el temblor cinético y además caracterizadas por su heterogeneidad etiológica, clínica y patológica¹. Hace poco notificamos sobre un paciente con TE cuya autopsia reveló una manifestación anatómicamente restringida de la enfermedad con cuer-

Tabla 4 Probabilidades de demencia de tipo Alzheimer en casos de TE frente a participantes sin TE (controles)

	Modelo 1			Modelo 2		
	OR	IC del 95%	p	OR	IC del 95%	p
TE (los 268)	1,64	1,003-2,67	0,049	1,65	1,008-2,71	0,046
TE (179 casos de aparición de TE en la edad avanzada)	2,05	1,24-3,39	0,005	2,03	1,22-3,38	0,006
TE (89 casos de aparición de TE en más jóvenes)	Ningún paciente con TE de inicio en edad más joven tenía demencia de tipo Alzheimer					

En los modelos ajustados, el modelo 1 tomaba en cuenta todas las variables que en los modelos univariante se asociaban tanto al TE como a la demencia (a un nivel $\alpha < 0,05$) y el modelo 2 tomaba en cuenta todas las variables que en los modelos univariante se asociaban o bien al TE o bien a la demencia (a un nivel $\alpha < 0,05$). Modelo 1: con ajustes por edad en años, ACV y nivel de educación (variables asociadas tanto al TE como a la demencia). Modelo 2: con ajustes por edad en años, sexo, nivel de educación, ACV, consumo de alcohol, tabaquismo y síntomas depresivos (variables asociadas o bien al TE o bien a la demencia).

TE = temblor esencial; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza; ACV = accidente cerebrovascular.

pos de Lewy (muchos cuerpos de Lewy en el *locus coeruleus*, escasos en la *substantia innominata* y los *nuclei vagalis dorsalis*; cuerpos de Lewy escasos o ausentes en la *substantia nigra*), una configuración distintiva de la distribución de dichos cuerpos de Lewy que no se ha observado en pacientes con EP manifiesta, asintomática o sintomática³⁹. Se han comunicado otros tres casos adicionales⁴⁰. Otros investigadores informaron sobre un aumento de las cantidades de cuerpos de Lewy en pacientes con presunto TE⁴¹. Estos casos plantean la pregunta de cuál será la proporción de casos de TE que podrían tener esta u otras formas similares de enfermedad con cuerpos de Lewy. Si algún porcentaje de los casos de TE tiene, efectivamente, patología de Lewy, esto a su vez plantea otra pregunta: si es probable que los casos de TE que también tienen demencia sean aquellos que tienen patología de Lewy. De forma alternativa, es necesario examinar otros tipos de patologías (es decir, que no sea la de Lewy) que podrían ser la causa de la demencia en algún porcentaje de los casos con TE, así como otras posibilidades (p. ej., alteraciones del tipo EA, patologías cerebrovasculares).

En el estudio actual, el TE de aparición en la edad avanzada se asoció a la demencia, en tanto que no fue así cuando era de aparición en la juventud. En la EP, la relación entre edad avanzada al inicio y demencia está bien establecida (es decir, los pacientes con EP cuya edad era avanzada a la aparición de la enfermedad tienen más probabilidades de sufrir demencia que los mismos pacientes de menor edad cuando se manifestó la EP, y la edad avanzada al inicio de la demencia es factor de riesgo de demencia de nueva aparición)^{8,9,42,43}. El fundamento patológico de esta observación en la EP no está del todo claro, si bien se ha descubierto que la densidad de los cuerpos de Lewy en la neocorteza temporal se correlacionaba de manera importante con deterioro cognitivo en pacientes con EP, independientemente de si la patología es del tipo EA, lo que indica una conexión entre la patología de Lewy y la demencia en la EP⁴⁴.

Es posible que algunos de nuestros casos de TE hayan estado mal diagnosticados y que en realidad tuvieran EP sintomática y no TE. Aunque tal cosa es posible, existe gran cantidad de argumentaciones en contra. Ninguno de nuestros casos de TE tenía temblor en reposo ni mostraba otras características de Parkinson en la parte motora de su examen UPDRS y ninguno de ellos tomaba medicaciones para la EP (levodopa-carbidopa, agonistas de la dopamina, anticolinérgicos). Por otra parte, es bien sabido que los pacientes con temblores en movimiento aislados y sospecha de TE pueden sufrir de EP con el tiempo⁴⁵. Esto plantea el interrogante de si alguno de nuestros pacientes con TE pudo tener EP presintomática y, con el tiempo suficiente, podría derivar a enfermedad sintomática. Esto es posible, aunque es de esperar que la cantidad de casos con EP sea relativamente reducida. La incidencia anual promedio de la EP, en edades entre 65 y 85 años y más, ajustada a la población europea normal, es de 186,6 por cada 100.000 años-persona¹⁵. Por tanto, sería de esperar que esto ocurriese en

tres o cuatro (1,6 a 2,2%) de los 182 casos de TE de aparición en la edad avanzada. Otro punto a tener en cuenta es a algunos de nuestros casos de TE con el tiempo podrían contraer algún trastorno parkinsoniano atípico, por lo que es necesario explorar esta posibilidad.

¿Nuestros casos de TE con demencia podrían ser realmente casos de EA con temblores leves y no de TE propiamente dicho? La mayor parte de los estudios clínicos y fisiológicos indican que el temblor marcado en movimiento no es característica común de la EA⁴⁶⁻⁴⁸. Además, cuando excluimos los cinco casos de TE cuya demencia había precedido a la aparición de los temblores y examinamos la relación entre TE de aparición en la edad avanzada y demencia, la OR fue de 1,68 (IC del 95 %, 1,04 a 2,71, $p = 0,03$).

Este estudio tiene varias limitaciones. La primera es que nuestro cuestionario de detección del TE poseía una sensibilidad del 68,6%, lo que apunta a que, con toda probabilidad, dejamos sin detectar casos de TE y, por lo tanto, de clasificarlos correctamente como tales. Al hacer tal cosa, podríamos haber clasificado erróneamente estos casos de TE como controles, de lo que quizá resultó una estimación menor del OR, sesgando así los resultados hacia el lado de la hipótesis nula. Segundo, el diseño de este estudio era transversal. Pese al hecho de que el 83,9% de los casos de TE con demencia informaron que los temblores aparecieron antes que la demencia, el diseño limita las deducciones que podrían haberse hecho sobre la naturaleza causal de la asociación de TE con demencia. Es más, el diseño transversal no nos permite incluir en nuestros resultados los posibles efectos de la supervivencia diferencial y otros factores. Por eso, el estudio prospectivo que está en realización examinará si el TE se asocia a la demencia de nueva aparición. Tercero, realizamos análisis en los que introdujimos ajustes por los síntomas depresivos y otros análisis adicionales de los que excluimos a los participantes que: 1) tenían estos síntomas, y 2) o bien tenían los síntomas o estaban tomando antidepresivos. No obstante, nuestra evaluación de la depresión fue limitada. La depresión puede influir notablemente en las pruebas cognitivas y los estudios indican una mayor prevalencia de la depresión en los pacientes con TE que en los controles⁴⁹. Los futuros estudios de la demencia tendrían que incorporar una valoración más exhaustiva de los síntomas depresivos y de la depresión. Otra de las limitaciones de este estudio es que es posible que el cuestionario de detección del TE no haya tenido la suficiente validez para el caso de las personas con demencia. Sin embargo, es probable que esto haya provocado la clasificación errónea de casos de TE con demencia como normales, lo que seguramente habrá sesgado nuestros resultados hacia la hipótesis nula. Los estudios han demostrado que la información sobre la edad de aparición del temblor es fiable⁵⁰, pero lo que no está claro es la validez de esta información; por lo tanto, es posible que algunos de nuestros participantes informaran erróneamente la edad que te-

nían a la aparición del trastorno y hayan afirmado tener ya el TE cuando apareció la demencia en lugar de a la inversa. No es probable que esto haya constituido un problema, porque la tendencia de los pacientes con TE es a subestimar la duración de sus temblores.

A pesar de estas limitaciones, los puntos fuertes del estudio son su diseño poblacional, la evaluación normalizada del TE con criterios clínicos estrictos para el diagnóstico del TE y la valoración detallada de la demencia que empleó la misma evaluación y aplicó los criterios para la demencia del DSM-IV a los casos de TE y a los controles. Es indudable que pudimos subestimar la relación entre TE frecuente y demencia, porque los estudios poblacionales tienden a establecer casos más leves de TE. Es necesario realizar más estudios prospectivos para dejar claro el curso temporal de la demencia, así como su relación con los signos motores del TE.

Agradecimiento

Los autores agradecen a los otros integrantes del Grupo de estudio NEDICES: S. Vega, J. M. Morales, R. Gabriel, A. Portera-Sánchez, A. Berbel, A. Martínez-Salio, J. Díaz-Guzmán, J. Olarazán, J. Pardo, J. Porta-Etessam, F. Pérez del Molino, J. Rivera-Navarro, M. Alonso, C. Gómez, C. Saiz, G. Fernández y P. Rodríguez. También agradecen a J. de Pedro-Cuesta, M. J. Medrano y M. Almazán, a las autoridades municipales, a los médicos de familia, enfermeras y a las poblaciones de Getafe, Lista y el Municipio de Arévalo.

Referencias bibliográficas

- Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005;4:100-110.
- Vermilion K, Stone A, Duane D. Cognition and affect in idiopathic-essential tremor. *Mov Disord* 2001;16(suppl 1):S30.
- Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol* 2001;248:399-402.
- Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001;57:785-790.
- Troster AI, Woods SP, Fields JA, et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002;9:143-151.
- Lacritz LH, Dewey R Jr, Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:125-129.
- Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006;66:69-74.
- Giladi N, Treves A, Paleacu D, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000;107:59-71.
- Hughes T, Ross H, Musa S, et al. A 10 year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-1603.
- Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004;19:1043-1049.
- Bermejo F, Gabriel R, Vega S, et al. Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: an illustration from central Spain. *Neuroepidemiology* 2001;20:225-231.
- Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, et al. Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort. *Public Health* 2004;118:426-433.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, et al. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003;18:389-394.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, et al. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003;18:267-274.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004;62:734-741.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005;64:1721-1725.
- Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, et al. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging (Milano)* 1994;6:464-473.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- Baldereschi M, Meneghini F, Quiroga P, et al. Cognitive versus functional screening for dementia across different countries: cross-cultural validation of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Pfeffer Activities Questionnaire (PFAQ) against the standardised clinical diagnosis of dementia. *Neurology* 1994;44(suppl 2):A365.
- Pfeffer RI, Kerosaki TT, Harrah CH, et al. Measurement of functional activities in older adults in community. *Gerontology* 1982;37:323-329.
- Amaducci L, Baldereschi M, Amato MP, et al. The World Health Organization Cross-National Research Program on Age Associated Dementias. *Aging* 1991;3:89-96.
- Baldereschi M, Amato MP, Nencini P, et al. Cross-national interrater agreement on the clinical diagnostic criteria for dementia. WHO-PRA Age-Associated Dementia Working Group, WHO-Program for Research on Aging, Health of Elderly Program. *Neurology* 1994;44:239-242.
- Fahn S, Elton R. Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent developments in Parkinson's disease, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987:153-163.
- Louis ED, Barnes L, Wendt KJ, et al. A teaching videotape for the assessment of essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:89-93.
- Greenleaf CL, Margolis RB, Erker GJ. Application of the Trail Making Test in differentiating neuropsychological impairment of elderly persons. *Percept Mot Skills* 1985;61:1283-1289.
- Rosen WG. Verbal fluency in aging and dementia. *J Clin Neuropsychol* 1980;2:135-146.
- Zunzunegui MV, Gutierrez Cuadra P, Beland F, et al. Development of simple cognitive function measures in a community dwelling population of elderly in Spain. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:130-140.
- De Yébenes MJ, Otero A, Zunzunegui MV, et al. Validation of a short cognitive tool for the screening of dementia in elderly people with low educational level. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:925-936.
- Wechsler D. Wechsler Memory Scale-revised. San Antonio, TX: Psychological Corp.; 1987.
- Del Ser T, González-Montalvo JI, Martínez-Espinos S, et al. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn* 1997;33:343-356.
- American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- Salemi G, Savettieri G, Rocca WA, et al. Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in Terrasini, Sicily. *Neurology* 1994;44:61-64.
- Troster AI. Assessment of movement and demyelinating disorders. In: Snyder PJ, Nussbaum PD, eds. Clinical neuropsychology: a pocket handbook for assessment. Washington, DC: American Psychological Association; 1998:266-303.
- Stein RA, Strickland TL. A review of the neuropsychological effects of commonly used prescription medications. *Arch Clin Neuropsychol* 1998;13:259-284.
- Bermejo FP, Portera A, Gabriel RS, et al. The prevalence of dementia and cognitive impairment in three sites in Central Spain. A door-to-door study in the elderly. *Neuroepidemiology* 1997;16:A257. Abstract.
- Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:463-471.
- Louis ED, Honig LS, Vonsattel JPG, et al. Essential tremor associated with focal non-nigral Lewy bodies: a clinical-pathological study. *Arch Neurol* 2005;62:1004-1007.
- Louis ED, Vonsattel JPG, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Essential tremor pathology: a case-control study from the Essential Tremor Centralized Brain Repository. *Mov Disord* 2005;20:A1241. Abstract.
- Ross GW, Dickson DW, Cersosimo M, et al. Pathological investigation of essential tremor. *Neurology* 2004;62 (suppl 5):A537-A538. Abstract.
- Glatt SL, Hubble JP, Lyons K, et al. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. *Neuroepidemiology* 1996;15:20-25.
- Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004;9:1043-1049.

44. Mattila PM, Roytta M, Torikka H, et al. Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1998;95:576-582.
45. Chaudhuri KR, Buxton-Thomas M, Dhawan V, et al. 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;76:115-117.
46. Tsolaki M, Kokarida K, Iakovidou V, et al. Extrapyramidal symptoms and signs in Alzheimer's disease: prevalence and correlation with the first symptom. *Am J Alzheimers Dis* 2001;16:268-278.
47. Kischka U, Mandir AS, Ghika J, Crowdon JH. Electrophysiologic detection of extrapyramidal motor signs in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:500-505.
48. Kirk A, Kertesz A. On drawing impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991;48:73-77.
49. Louis ED, Barnes LF, Albert SM, et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:914-920.
50. Louis ED, Schonberger R, Parides M, et al. Test-retest reliability of patient information on age of onset of essential tremor. *Mov Disord* 2000; 15:738-741.