

Epidemiología del temblor esencial

Julián Benito-León, Moisés León-Ruiz

Introducción. El temblor esencial es una de las patologías con más peso proporcional en las consultas de neurología. Sin embargo, en comparación con otras enfermedades neurodegenerativas, poco se sabe en cuanto a su prevalencia y, en especial, a su incidencia y mortalidad, así como cuáles son los factores genéticos, ambientales y biológicos de importancia etiológica.

Objetivos. Exponer los datos más relevantes sobre la epidemiología descriptiva (prevalencia, incidencia y mortalidad) del temblor esencial y comentar algunos de los principales factores de riesgo o protectores de esta enfermedad (epidemiología analítica) que se han sugerido fundamentalmente gracias a los datos obtenidos de las grandes cohortes poblacionales.

Desarrollo. Análisis de los estudios poblacionales más significativos, en especial los realizados con metodología 'puerta a puerta', y de los estudios analíticos más relevantes.

Conclusiones. Los datos sobre la epidemiología del temblor esencial son aún limitados. Las estimaciones de la prevalencia de temblor esencial varían mucho a lo largo de los diferentes países, lo que hace difícil establecer su prevalencia con precisión. Aun así, la prevalencia aumenta con la edad, es decir, es una enfermedad ligada al envejecimiento. En los sujetos mayores de 60 años se situaría en el 2,3-14,3% (mediana: 6,3%). No obstante, se requieren más estudios, fundamentalmente de incidencia y de mortalidad. En los últimos años se han hecho avances en el conocimiento de algunos factores ambientales como factores de riesgo, en especial los harmanos.

Palabras clave. Epidemiología. Factores de riesgo. Incidencia. Mortalidad. Prevalencia. Revisión. Temblor esencial.

Introducción

En los últimos decenios se ha observado un incremento de la prevalencia e incidencia de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Las razones deben buscarse tanto en el aumento de la esperanza de vida, como en los avances tecnológicos, diagnósticos y terapéuticos, así como en una mejor educación sanitaria de la población. El temblor esencial tampoco ha sido ajeno a dicho incremento. De hecho, se trata de una de las enfermedades neurológicas más frecuentes [1-6].

En España se han realizado varios estudios en distintas regiones donde se ha observado que el temblor esencial es una de las patologías con más peso proporcional en las consultas de neurología, en general con un 3-4% de los diagnósticos totales [7,8], y llega hasta un 8,2% en los pacientes mayores de 65 años [9].

El objetivo de este artículo es analizar la epidemiología descriptiva (prevalencia, incidencia y mortalidad) del temblor esencial y comentar los principales factores de riesgo o protectores de esta enfermedad que se han sugerido gracias a los datos obte-

nidos de las grandes cohortes de la literatura científica. Se enfatizará en los estudios llevados a cabo en España.

Conceptos básicos para comprender la epidemiología del temblor esencial

Se denomina epidemiología descriptiva a la parte de la epidemiología que 'describe' los fenómenos epidemiológicos en tiempo, lugar y persona, cuantificando su frecuencia y distribución, mediante tres medidas: la prevalencia, la incidencia y la mortalidad. Por otro lado, la epidemiología analítica se basa, mediante la observación o la experimentación, en establecer nexos causales entre los factores a los que se exponen las poblaciones y las enfermedades que presentan [10,11]. El temblor esencial, al igual que otros trastornos, como la enfermedad de Parkinson, se caracteriza por la existencia de un largo período presintomático o de latencia [12-14]. La presencia de dicho período, así como la ausencia de marcadores biológicos establecidos, hace compleja la identificación de factores de riesgo.

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

Correspondencia:

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

E-mail:

jbenitol67@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:

01.10.19.

Cómo citar este artículo:

Benito-León J, León-Ruiz M.
Epidemiología del temblor esencial.
Rev Neurol 2020; 70: 139-48.
doi: 10.33588/rn.7004.2019316.

© 2020 Revista de Neurología

Tabla I. Criterios diagnósticos de temblor esencial del *Washington Heights-Inwood Genetic Study* (modificado de [4,16]).

1. En la exploración, un temblor postural de grado +2 en al menos un miembro superior (puede existir además temblor cefálico, pero no es suficiente para el diagnóstico)
2. En la exploración, un temblor cinético de grado +2 al realizar al menos cuatro actividades, o de grado +2 al realizar una y +3 al realizar otra actividad. Estas actividades incluyen verter agua en un vaso, usar una cuchara para beber agua, beber de un vaso, realizar la maniobra dedo-nariz y dibujar espirales
3. Si en la exploración el temblor afecta a la mano dominante, debe interferir, al menos, con una actividad de la vida diaria (comer, beber, escribir o usar las manos). Si el temblor no afecta a la mano dominante, este criterio es irrelevante
4. Deben excluirse como agentes causales del temblor el consumo de fármacos tremorígenos, el alcohol, el hipertiroidismo y la distonía
5. Ausencia de origen psicógeno (características bizarras o extrañas, inconsistentes en cuanto al carácter del temblor, temblor que desaparece con la distracción del paciente u otras características sugerentes de un origen psiquiátrico percibidas durante la exploración)

Grados de temblor: 0, ausente; +1, de baja amplitud (amplitud < 1 cm) o intermitente; +2, de moderada amplitud (1-2 cm); +3, de gran amplitud (> 2 cm), violento.

Se denomina prevalencia a la proporción de individuos de una población que presentan un evento en un momento o período concretos. La prevalencia se encuentra determinada por la incidencia y la supervivencia, la cual, a su vez, se modifica con las condiciones de la asistencia sociosanitaria y el nivel económico de la población estudiada [10]. Por este motivo, en el caso concreto del temblor esencial, como tantas otras enfermedades, es difícil comparar la prevalencia entre poblaciones con grandes diferencias socioeconómicas.

La incidencia, o número de casos nuevos (incidentes) de una enfermedad en un período concreto, es una medida más precisa para determinar el riesgo de una enfermedad. A diferencia de la prevalencia, no se ve afectada por la supervivencia. El principal problema, sobre todo en el estudio de enfermedades neurodegenerativas, y en el caso del temblor esencial en particular, es que el número de casos incidentes, en períodos cortos de seguimiento, es escaso. Por consiguiente, se requieren cohortes poblacionales muy amplias y con un cierto tiempo de seguimiento (al menos tres años) para llegar a estimaciones estables de incidencia para grupos de edad específicos. Ello provoca que el número de estudios de incidencia sea significativamente menor en comparación con los de prevalencia [10].

Las estimaciones de prevalencia e incidencia del temblor esencial son fundamentales. La prevalencia permite tener un conocimiento de la carga poblacional de la enfermedad, que es clave para la planificación sanitaria y la distribución de recursos. Las

tendencias temporales de la incidencia y las variaciones entre distintas poblaciones ofrecen evidencias sobre potenciales factores genéticos, ambientales o biológicos de importancia etiológica [10].

En la década de los sesenta se inició el estudio de la epidemiología descriptiva del temblor esencial con la publicación del estudio sueco de Larsson y Sjögren [15]. Sin embargo, desde entonces, los distintos abordajes metodológicos que se han llevado a cabo para la detección de casos, así como la ausencia de marcadores biológicos y de unos criterios diagnósticos unánimemente aceptados, han dificultado la comparación en los distintos estudios. En 1997 se propusieron unos criterios diagnósticos del temblor esencial para su utilización en los estudios epidemiológicos y genéticos (Tabla I) [16]. Aun así, no existe un consenso sobre qué criterios usar y por eso la aplicación de distintos criterios diagnósticos puede influir notablemente en la estimación de sus cifras de prevalencia e incidencia.

Además de los problemas derivados de la ausencia de homogeneidad en cuanto a los criterios diagnósticos empleados, existe una falta de uniformidad en la metodología para la identificación de casos entre los diferentes estudios. Las series clásicas de la bibliografía se basaron principalmente en la detección de casos que accedían a los consultas médicas u hospitalarias (estudios basados en series clínicas y registros hospitalarios) [17-19]. Esta metodología ha quedado obsoleta y presenta un alto riesgo de sesgo de selección por no incluir a los pacientes que no acuden a las consultas médicas, ya sea porque su enfermedad es 'leve' (no les limita en su día a día) y su cuadro se considera dentro de lo 'normal' en el contexto del envejecimiento, o porque están mal diagnosticados, fundamentalmente de cualquier otro trastorno tremorico, como es la enfermedad de Parkinson [20]. Era preciso, por lo tanto, iniciar estudios en la población general (estudios poblacionales). El estudio de Copiah County, Misisipi (Estados Unidos), cambió la metodología de los estudios epidemiológicos de muchas enfermedades neurológicas y, en particular, del temblor esencial [21]. Los investigadores de ese estudio utilizaron una metodología 'puerta a puerta' en dos fases (inicialmente un cribado poblacional y posteriormente la confirmación del caso por un especialista), realizando el examen de cada sujeto que había dado positivo en el cribado. Estudios posteriores han avalado esta metodología sin la cual no sería posible hoy en día la realización de estudios precisos. El estudio poblacional prospectivo NEDICES (*Neurological Disorders in Central Spain*), realizado en la Comunidad de Madrid (barrio de Lista en el distrito de Sa-

lamanca en Madrid capital y barrio de las Margaritas en Getafe) y en la comarca de Arévalo (Ávila), es un buen ejemplo de estudio en dos fases con metodología 'puerta a puerta' realizado en España. En dicho estudio se ha seguido una cohorte poblacional de más de 5.000 sujetos. Se han realizado dos cortes, uno entre 1994 y 1995 y un segundo entre 1997 y 1998 [22-24].

Otra forma de abordar la identificación de casos en los estudios epidemiológicos del temblor esencial es que los especialistas exploren a toda la población (metodología 'puerta a puerta' en una fase). Los datos son más precisos; no obstante, aparte de ser más costosos en tiempo y en dinero, tienen la desventaja de que la población que se estudia es menor y, por ello, son menos los pacientes detectados. En España tenemos el estudio NEDISA (*Neurological Disorders in Salamanca*) como prototipo de estudio en el que se ha examinado u obtenido información fiable de toda la población [25].

El abordaje mediante metodología en una o dos fases 'puerta a puerta' en el temblor esencial se considera el criterio de referencia. Sin embargo, la realización de este tipo de estudios resulta muy compleja y costosa económicamente, por lo que pocos trabajos se han publicado utilizando esta metodología. En este artículo nos centraremos fundamentalmente en los estudios 'puerta a puerta' para describir la epidemiología descriptiva del temblor esencial, dada su mayor fiabilidad, comparada con la de los estudios basados en registros clínicos y series hospitalarias.

Finalmente, en todo estudio poblacional sobre el temblor esencial es importante tener en cuenta si el diagnóstico lo ha realizado un neurólogo u otro especialista. Los estudios cuyos sujetos han sido valorados por neurólogos proporcionan, lógicamente, unos datos más fiables. El temblor forma parte de diversas enfermedades del sistema nervioso central y periférico, e incluso del envejecimiento normal, y por consiguiente, los errores diagnósticos pueden afectar a los datos epidemiológicos acerca del temblor esencial.

Epidemiología descriptiva

Prevalencia

En general, comparados con los de otras enfermedades neurológicas, los estudios de prevalencia del temblor esencial son escasos y metodológicamente muy heterogéneos. Las estimaciones de su prevalencia varían mucho a lo largo de las diferentes áreas

geográficas, lo que hace difícil establecer su prevalencia con precisión. En la tabla II se resumen los datos de los principales estudios poblacionales llevados a cabo hasta ahora [26-33].

En general, la prevalencia del temblor esencial (para todas las edades) es del 1,13%, y la prevalencia cruda en los sujetos más mayores (≥ 60 años) oscila del 0,8% al 20,5%. Sin embargo, si descartamos los estudios con los datos más extremos, la prevalencia es del 2,3-14,3% (mediana: 6,3%) [26]. De forma consistente, en todos los estudios la prevalencia aumenta a medida que lo hace la edad, con prevalencia en pacientes octogenarios, nonagenarios y de más edad del 1,5-21,7% (mediana: 9%) [26]. Esto indica que la edad es un factor de riesgo para desarrollar el temblor esencial, de manera similar a lo que ocurre en otros trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson [11]. En sujetos mayores de 95 años se ha estimado una prevalencia del 21,7% [26,34]. La prevalencia de temblor en niños está muy poco estudiada. En un estudio llevado a cabo en Burgos en 819 niños se observó, mediante análisis de la espiral de Arquímedes, un temblor muy leve en las manos en uno de cada diez escolares [35].

Las diferencias en la prevalencia de una enfermedad en función de la etnia de la población podrían reflejar discordancias en la prevalencia de genotipos susceptibles o en la exposición a factores medioambientales. No existen muchos estudios que hayan establecido comparaciones entre datos del temblor esencial en distintos grupos étnicos. En un estudio poblacional llevado a cabo en Nueva Guinea se encontraron diferencias en la prevalencia del temblor esencial entre poblaciones que hablaban distintas lenguas [36]. Por otro lado, el estudio de Copiah County [21] mostró una tendencia no significativa de mayor prevalencia del temblor esencial en los blancos que en los afroamericanos; sin embargo, en este estudio se utilizó un cuestionario de cribado para detectar a los sujetos con temblor esencial. Por el contrario, un estudio realizado en el norte de Manhattan, donde fueron vistos todos los participantes, se observó una menor prevalencia en los blancos que en los hispanos [34].

En cuanto al sexo, la mayoría de los estudios no revela diferencias. Sin embargo, en un tercio de los estudios poblacionales se encuentra una mayor prevalencia entre los varones [26]. Este dato tiene su interés, dada la posible relación con la enfermedad de Parkinson [37-39] que, como se ha sugerido, es más prevalente e incidente en los hombres [40,41].

Los estudios epidemiológicos previos ponen de manifiesto que existe un gran porcentaje de sujetos

Tabla II. Prevalencia del temblor esencial en una selección mundial de estudios poblacionales (por orden cronológico de publicación) [26-33].

Año de publicación	País	Prevalencia cruda (%)	Edades (años)	Año de publicación	País	Prevalencia cruda (%)	Edades (años)
1960	Suecia	1,4	Todas	2003	Turquía	4	≥ 40
1976	Nueva Guinea	0,4	Todas	2003	España	4,8	≥ 65
1982	Estados Unidos	0,4	≥ 40	2005	Singapur	0,3	≥ 50
1982	Finlandia	5,6	≥ 40	2005	Austria	3,4	50-89
1985	China	0,01	Todas	2007	Italia	0,8	≥41
1987	Nigeria	0,01	Todas	2008	Tanzania	0,04	Todas
1988	India	1,6	Todas	2008	Israel	0,8	≥ 65
1989	España	0,6	Todas	2008	India	1,4	≥ 60
1990	Etiopía	0,04	Todas	2008	Turquía	3,1	≥ 18
1993	Arabia Saudí	0,1	Todas	2009	Estados Unidos	5,5	≥ 65
1993	Túnez	0,2	Todas	2011	Bangladés	1,5	≥ 18
1994	Uruguay	0,2	Todas	2012	Nigeria	0,01	Todas
1994	Italia	0,4	Todas	2013	Israel	1,4	≥ 65
1994	Canadá	14,3	≥ 65	2013	Brasil	7,4	≥ 64
1995	Estados Unidos	2,2	≥ 65	2013	España	8,6	≥ 65
1996	Estados Unidos	20,5	≥ 65	2014	Corea	3,6	≥ 65
1997	China	3,2	≥ 50	2019	Islas Feroe	2,9	Todas

que no habían sido diagnosticados previamente y son detectados en los estudios poblacionales. Como se ha comentado, en general, las causas son variadas. Los pacientes que tienen formas leves de temblor esencial no suelen acudir a las consultas médicas y, si lo hacen, su médico no suele darle mucha importancia. Por otro lado, muchas veces se considera el temblor como un hallazgo ligado a la edad y, por consiguiente, no subsidiario de diagnóstico o tratamiento. En general, la proporción de casos no diagnosticados es mayor del 80% [26]. En España, en concreto, es del 79,7%, según datos del estudio NEDICES publicado en 2003 [42].

Un dato de interés es saber cómo son la prevalencia y la incidencia del temblor esencial comparadas con las de otras enfermedades neurológicas en el mismo estudio. No existen muchas cohortes ‘puer-

ta a puerta’ en la bibliografía donde se hayan estudiado varias enfermedades al mismo tiempo. En los subanálisis del estudio NEDICES en los cuales se estudiaron cuatro enfermedades neurológicas, se observó que la más prevalente fue la demencia (5,8%) [43], seguida de la enfermedad cerebrovascular (4,9%) [44], el temblor esencial (4,8%) [42] y la enfermedad de Parkinson (1,5%) [45].

Incidencia

En cuanto a la incidencia del temblor esencial, sólo existe un estudio de base poblacional ‘puerta a puerta’ prospectivo (NEDICES). En dicho estudio, publicado en 2005, se analizó la presencia de temblor esencial incidente en una cohorte de 3.942 individuos. Se detectaron 83 casos nuevos de temblor

durante el seguimiento (3,2 años), de los cuales el 77,1% no había sido diagnosticado antes del estudio. La incidencia anual ajustada fue de 616 casos por cada 100.000 personas-año. No se observaron diferencias en cuanto al riesgo de padecer temblor esencial entre mujeres y hombres [46]. Teniendo en cuenta el resto de las enfermedades estudiadas, las tasas de incidencia de demencia fueron las mayores (10,6% por cada 1.000 personas-año) [47], seguidas por las del temblor esencial (6,2% por cada 1.000 personas-año) [46], la enfermedad cerebrovascular (5,1% por cada 1.000 personas-año) [48] y, por último, la enfermedad de Parkinson (1,9% por cada 1.000 personas-año) [41].

Mortalidad

La mortalidad asociada al temblor esencial no se ha analizado extensamente, con sólo dos estudios, uno retrospectivo y el otro prospectivo. El primero, publicado en 1984, comparó a 266 pacientes en Rochester, Minnesota (Estados Unidos), con un grupo control histórico y no se halló un incremento de la mortalidad [19]. Sin embargo, el estudio no estaba exento de limitaciones, incluyendo que la cohorte de pacientes era joven, con una edad media basal de 58 años y una media de seguimiento de 9,7 años. Por contra, en el estudio de base poblacional NEDICES de 2007, se observó un leve incremento de la mortalidad en los pacientes con temblor esencial a los tres años de seguimiento [49].

Epidemiología analítica

La epidemiología analítica permite evaluar los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad utilizando dos tipos de estudios: los estudios de casos y controles, relativamente fáciles de llevar a cabo, y los estudios de cohortes, que validan los hallazgos de los primeros y verifican la importancia relativa en enfermedades de etiología multifactorial, como es el temblor esencial. En el caso del temblor esencial, la mayor parte de la información sobre los factores de riesgo proviene de estudios de casos y controles o bien deriva de estudios de epidemiología descriptiva (por ejemplo, el envejecimiento).

La etiología exacta del temblor esencial se desconoce aún. Sin embargo, como en la mayor parte de las enfermedades crónicas, se considera que es el resultado de la combinación de factores de riesgo no modificables, como el envejecimiento o factores genéticos, y factores modificables (exposición a fac-

tores que podrían incrementar o disminuir el riesgo). Sin embargo, el conocimiento de estos últimos no está tan desarrollado y los resultados en muchos de los estudios han sido contradictorios. Se requieren estudios de cohortes en esta enfermedad, pero son costosos, de difícil realización y precisan un largo tiempo de seguimiento, sobre todo en una enfermedad de gran latencia en la que la exposición a potenciales factores de riesgo nocivos puede ocurrir precozmente en la vida del individuo.

Factores no modificables que podrían incrementar el riesgo de temblor esencial

Envejecimiento

El envejecimiento constituye el factor no modificable más importante para padecer temblor esencial. En los estudios poblacionales, tanto de prevalencia como de incidencia, se observa que es una enfermedad relacionada claramente con el incremento de la edad. Al igual que sucede en otros trastornos neurodegenerativos, el efecto de una noxa o noxas, ya sean ambientales o endógenas, actuaría sobre un sistema funcionalmente deteriorado sin reservas, por la acción del envejecimiento propiamente dicho [50].

Factores genéticos

En los distintos estudios se encuentran antecedentes familiares en un 50% de los casos, que pueden variar desde un 17% a un 100% [50]. No obstante, la genética del temblor esencial parece ser variada, con diversos genes implicados en el riesgo de desarrollar esta enfermedad, con un patrón de herencia autosómico dominante, penetrancia incompleta en las formas familiares y no mendeliano (es decir, herencia multifactorial) en las formas esporádicas [51].

Varios estudios de ligamiento (asociación física entre dos *loci*) han permitido mapear los *loci* de susceptibilidad en las regiones génicas del cromosoma 3q13 (ETM1) en familias islandesas [52], en el 2p22-25 (ETM2) en americanas [53] y en el 6p23 en norteamericanas (ETM3) [54]. Estudios de asociación del genoma completo han identificado mutaciones en dos genes, *LINGO1* (*leucine rich repeat and Ig domain containing 1*) [55] *SLC1A2* (*solute carrier family 1 member 2*) [56]. Por otro lado, varios estudios de secuenciación de exoma completo han identificado mutaciones en el gen *FUS/TLS* (*fused in sarcoma/translated in liposarcoma*) en una familia canadiense [57], en el gen *HTRA2* (*high-temperature requirement 2*) en una familia turca [58] y en variantes del gen *TENM4* (*teneurin transmembrane protein 4*) en población española [59].

En conclusión, a pesar de la fuerte presencia de la herencia en el riesgo de sufrir temblor esencial, se han identificado sólo unas pocas variantes genéticas. Todo indica que la mayor parte de los casos se deberían a una sinergia entre componentes genéticos multifactoriales y factores ambientales.

Factores modificables que podrían incrementar el riesgo de temblor esencial

Alcaloides β -carbolinas

Las β -carbolinas son aminas orgánicas, que se comportan como neurotoxinas en modelos animales [60]. Los harmanos pertenecen al grupo de las β -carbolinas; son altamente tremorigenos [61] y las β -carbolinas, más abundantes [60]. Son sustancias muy liposolubles que se distribuyen ampliamente por el cerebro de animales de laboratorio [62]. Normalmente se adquieren a través de la dieta (sobre todo se encuentran en la carne y en los vegetales cocinados a alta temperatura), aunque se pueden producir endógenamente [63].

Se ha observado que las concentraciones de harmanos se encuentran elevadas en la sangre de los pacientes con enfermedad de Parkinson [64]. En el caso del temblor esencial, existen datos sobre una mayor concentración de harmanos, tanto en la sangre como en el cerebelo de los pacientes, comparados con los controles [65-68]. Asimismo, las altas concentraciones de harmanos en la sangre se han correlacionado con la gravedad del temblor y con el déficit olfativo de los pacientes con temblor esencial [69], e incluso con las concentraciones cerebrales de N-acetil aspartato, un marcador de viabilidad neuronal [70]. A pesar de todos estos datos, no se ha encontrado una asociación entre un mayor consumo de alcaloides β -carbolinas (por ejemplo, los harmanos) en la dieta (sobre todo la carne) y el temblor esencial, lo que sugiere indirectamente que otro factor (por ejemplo, un defecto metabólico) puede incrementar la concentración sanguínea de harmanos en los pacientes con temblor esencial [61]. En un estudio posterior, publicado por el mismo grupo en 2008, se identificó que los pacientes varones con temblor esencial consumían más carne que los controles. Resulta probable que este dato sea un reflejo de que los hombres tienden a consumir más carne o que la contribución de estas neurotoxinas a la patogenia del temblor es diferente entre ambos sexos. No se encontró que los pacientes cocinasen más la carne que los sujetos del grupo control, lo que sugeriría que dicho efecto no tendría una correlación significativa con las concentraciones de harmanos en la sangre [71].

Consumo de alcohol

Es bien conocido que el alcohol reduce la gravedad del temblor esencial [1,2,4,6]. Sin embargo, los estudios de casos y controles no han encontrado una asociación clara entre el consumo de alcohol y el temblor esencial [72,73]. El alcohol genera una pérdida de células de Purkinje y una disfunción cerebrosa [74]. Dado que se ha especulado mucho con que el cerebelo desempeña un papel importante en la patogénesis del temblor esencial [75,76], sería plausible que el alcohol pudiera incrementar el riesgo de padecer temblor esencial. En el estudio NEDICES, publicado en 2009, único estudio prospectivo donde se ha analizado la incidencia de temblor esencial, se encontró que el consumo de alcohol, medido en bebidas-año, se asoció a un leve incremento del riesgo para desarrollar temblor esencial incidente (riesgo relativo = 1,003; $p = 0,059$). En un modelo ajustado, los participantes que se situaban en el cuartil más alto de ingesta de alcohol doblaban el riesgo (riesgo relativo = 2,29; $p = 0,018$) de desarrollar temblor esencial en comparación con los no bebedores. Además, se observó un efecto dosis-respuesta con un descenso del riesgo a medida que se reducía el consumo de alcohol del tercer cuartil hasta el primer cuartil respecto a los no bebedores (riesgo relativo = 1,82, $p = 0,1$; riesgo relativo = 1,75, $p = 0,1$; riesgo relativo = 1,43, $p = 0,34$, respectivamente). Es decir, por cada incremento en el cuartil de consumo de alcohol, el riesgo de desarrollar temblor esencial incidente se incrementaba una media del 23% [77].

Consumo de cafeína

Se ha sugerido que el consumo de cafeína podría ser un factor de riesgo para desarrollar temblor esencial debido al bloqueo del receptor de adenosina, neurotransmisor que se ha visto implicado en la reducción del temblor [78]. Por otro lado, en el café se han encontrado alcaloides de β -carbolina, una neurotoxina que se ha postulado como implicada en la génesis del temblor [79]. No obstante, no se ha hallado una relación entre el consumo diario de cafeína y la duración o gravedad del temblor esencial [72,80].

Plaguicidas

En otros trastornos, como la enfermedad de Parkinson, parece que los plaguicidas podrían constituir un factor de riesgo [81]. Sin embargo, en el temblor esencial, la evidencia actual no permite extraer conclusiones fiables. En general, no se han encontrado diferencias entre los pacientes con temblor esencial y los controles en las concentraciones de plaguicidas organoclorados [82] ni en la exposi-

ción a plaguicidas en general [73,80]. En otros estudios sí se ha encontrado cierta relación entre la exposición a plaguicidas y el temblor esencial [83,84].

Plomo

En dos estudios independientes, llevados a cabo en Nueva York [85] y Mersin (Turquía) [86], se encontró que los pacientes con temblor esencial tuvieron mayores concentraciones de plomo. Se ha sugerido que la influencia del plomo sobre el riesgo de padecer temblor esencial estaría ligada al polimorfismo del enzima δ -deshidratasa ácido aminolevulínico (alelo ALAD-2) [87].

Traumatismo craneoencefálico

Se ha propuesto que los traumatismos craneoencefálicos podrían predisponer a padecer algunos trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson [88]. En el temblor esencial no existen suficientes datos al respecto. En el estudio NEDICES, publicado en 2015, el antecedente de un traumatismo craneoencefálico grave –definido por la presencia de pérdida del nivel de consciencia, la hospitalización o la visita al servicio de urgencias hospitalarias, especialmente si ha acontecido con una edad ≥ 40 años (63,8% de casos)– se asoció a un incremento del riesgo de padecer temblor esencial [89].

Factores que podrían disminuir el riesgo de temblor esencial

Dieta rica en antioxidantes

Diversos estudios han incidido en el papel que distintas vitaminas y antioxidantes tienen en la patogénesis de diversos trastornos neurodegenerativos: vitamina D y esclerosis múltiple [90,91], dieta y esclerosis múltiple [92], coenzima Q y demencia con cuerpos de Lewy [93], β -carotenos y α -carotenos y vitamina A en la enfermedad de Alzheimer [94], y vitamina E y enfermedad de Parkinson [95]. Sin embargo, para el temblor esencial no se dispone de mucha información. El consumo de vitaminas C y E no fue significativamente menor en 156 pacientes con temblor esencial frente a 220 sujetos control [96]. Sin embargo, en otro estudio llevado a cabo por el mismo grupo, se encontró una asociación significativa entre una mayor adhesión a la dieta mediterránea (muy rica en antioxidantes) y un menor riesgo de temblor esencial [97].

Hábito tabáquico

A diferencia de la enfermedad de Parkinson, en la que numerosos estudios han avalado una asociación inversa entre el hábito tabáquico y el riesgo de de-

sarrollarla [98], en el temblor esencial sólo existen datos en España [99,100]. En el estudio NEDICES, publicado en 2008, las personas que habían fumado o continuaban haciéndolo tenían la mitad de riesgo de sufrir temblor esencial que los no fumadores [99]. Asimismo, se encontró una asociación inversa entre el número de paquetes fumados al año y el riesgo de desarrollar temblor esencial (con cada 10 paquetes fumados al año, el riesgo descendía un 10%) [99]. En la misma cohorte, el hábito tabáquico se asoció con un riesgo más bajo de sufrir temblor esencial incidente [100].

Conclusiones

En los últimos años ha aumentado el número de estudios sobre la prevalencia del temblor esencial. Sin embargo, aún siguen siendo exigüos y heterogéneos, por lo que la prevalencia del temblor esencial no se conoce bien en el mundo y resulta difícil hacer comparaciones interpoblacionales. Por otro lado, se requieren estudios de incidencia y de mortalidad bien diseñados, ya que los datos disponibles hasta el momento son muy escasos.

En cuanto a los factores de riesgo y protectores, se han realizado algunos avances en los últimos años. La evidencia disponible avala que el envejecimiento y los factores genéticos son los que más se relacionan con el incremento del riesgo del temblor esencial. Merece la pena seguir analizando otros factores ambientales, como los harmanos y el papel del tabaco y el alcohol, en futuros estudios.

Bibliografía

1. Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 666-78; quiz 2p following 691.
2. Benito-León J, Louis ED. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. *Lancet* 2007; 369: 1152-4.
3. Benito-León J. How common is essential tremor? *Neuroepidemiology* 2009; 32: 215-6.
4. Benito-León J, Louis ED. Update on essential tremor. *Minerva Med* 2011; 102: 417-39.
5. Benito-León J. Essential tremor: one of the most common neurodegenerative diseases? *Neuroepidemiology* 2011; 36: 77-8.
6. Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J. Temblor esencial: una actualización. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 128-33.
7. López-Hernández N, Espinosa-Martínez J. Análisis descriptivo de la asistencia neurológica ambulatoria en Elche, Alicante. *Rev Neurol* 2007; 45: 219-23.
8. Huerta-Villanueva M, Baiges-Octavio JJ, Martín-Ozaeta G, Muñoz-Farjas E, Rubio-Borrego F. Evolución de la demanda de asistencia neurológica ambulatoria y patología atendida en la consulta de neurología de la región sanitaria de Tortosa, Tarragona. *Rev Neurol* 2005; 41: 68-74.
9. López-Domínguez JM, Rojas-Marcos I, Sanz-Fernández G, Blanco-Ollero A, Robledo-Strauss A, Díaz-Espejo C. Análisis

- descriptivo de la demanda de asistencia neurológica ambulatoria en un área sanitaria de Huelva. *Rev Neurol* 2007; 44: 527-30.
10. Benito-León J, Moreno S, Romero JP. Epidemiología descriptiva del temblor. In Gironell A, ed. *Temblor*. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. p. 43-61.
 11. Benito-León J. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial. *Rev Neurol* 2018; 66: 125-34.
 12. Lenka A, Benito-León J, Louis ED. Is there a premotor phase of essential tremor? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2017; 7: 498.
 13. Benito-León J, Contador I, Louis ED, Cosentino S, Bermejo-Pareja F. Education and risk of incident dementia during the premotor and motor phases of essential tremor (NEDICES). *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4607.
 14. Benito-León J, Louis ED, Sánchez-Ferro A, Bermejo-Pareja F. Rate of cognitive decline during the premotor phase of essential tremor: a prospective study. *Neurology* 2013; 81: 60-6.
 15. Larsson T, Sjögren T. Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960; 36: 1-176.
 16. Louis ED, Ottman R, Ford B, Pullman S, Martinez M, Fahn S, et al. The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 124-33.
 17. Marshall J. Observations on essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25: 122-5.
 18. Critchley E. Clinical manifestations of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 365-72.
 19. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 466-70.
 20. 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.
 21. Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS. Prevalence of essential tremor. Results from the Copiah County study. *Arch Neurol* 1982; 39: 750-1.
 22. Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, Rivera-Navarro J, Trincado R, Gabriel SR, et al; NEDICES Study Group. Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: a door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *Public Health* 2004; 118: 426-33.
 23. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Díaz-Guzmán J, Rivera-Navarro J, Molina JA, et al. La cohorte de ancianos NEDICES. Metodología y principales hallazgos neurológicos. *Rev Neurol* 2008; 46: 416-23.
 24. 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.
 25. Cacho J, Benito-León J, Louis ED; NEDISA Study Group. Methods and design of the baseline survey of the neurological disorders in Salamanca (NEDISA) cohort: a population-based study in Central-Western Spain. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 62-8.
 26. 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.
 27. Louis ED, Hafeman D, Parvez F, Alcalay RN, Islam T, Siddique AB, et al. Prevalence of essential tremor in Araihaaz, Bangladesh: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 71-6.
 28. Okubadejo NU, Bankole IA, Ojo OO, Ojini FI, Danesi MA. Prevalence of essential tremor in urban Lagos, Nigeria: a door-to-door community-based study. *BMC Neurol* 2012; 12: 110.
 29. Aharon-Peretz J, Badarny S, Ibrahim R, Gershoni-Baruch R, Hassoun G. Essential tremor prevalence is low in the Druze population in Northern Israel. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2012; 2. pii: tre-02-81-390-1.
 30. Barbosa MT, Caramelli P, Cunningham MC, Maia DP, Lima-Costa ME, Cardoso F. Prevalence and clinical classification of tremor in elderly –a community-based survey in Brazil. *Mov Disord* 2013; 28: 640-6.
 31. Seijo-Martínez M, Del Río MC, Álvarez JR, Prado RS, Salgado ET, Esquete JP, et al. Prevalence of essential tremor on Arosa island, Spain: a community-based, door-to-door survey. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2013; 3. pii: tre-03-192-4299-1.
 32. Oh ES, Kim JM, Kim YE, Yun JY, Kim JS, Kim SE, et al. The prevalence of essential tremor in elderly Koreans. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1694-8.
 33. Eliassen EH, Ferrer M, Gaini S, Louis ED, Petersen MS. Prevalence of essential tremor in the Faroe islands: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2019; 52: 227-36.
 34. Louis ED, Thawani SP, Andrews HF. Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 208-14.
 35. Louis ED, Cubo E, Trejo-Gabriel-Galán JM, Villaverde VA, Benito VD, Velasco SS, et al. Tremor in school-aged children: a cross-sectional study of tremor in 819 boys and girls in Burgos, Spain. *Neuroepidemiology* 2011; 37: 90-5.
 36. Hornabrook RW, Nagurney JT. Essential tremor in Papua, New Guinea. *Brain* 1976; 99: 659-72.
 37. Louis ED, Benito-León J, Faust PL. Essential tremor seems to be a risk factor for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 26: 82-3.
 38. 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.
 39. Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J. Temblor esencial y enfermedad de Parkinson: ¿existe una asociación? *Rev Neurol* 2012; 55: 479-89.
 40. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18: 267-74.
 41. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004; 62: 734-41.
 42. 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.
 43. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Olazarán J, De Toledo M, Díaz-Guzmán J, et al. Consistency of clinical diagnosis of dementia in NEDICES: a population-based longitudinal study in Spain. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009; 22: 246-55.
 44. Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 247-53.
 45. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18: 267-74.
 46. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005; 64: 1721-5.
 47. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Roman GC. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci* 2008; 264: 63-72.
 48. Martínez-Salio A, Benito-León J, Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F. Cerebrovascular disease incidence in central Spain (NEDICES): a population-based prospective study. *J Neurol Sci* 2010; 298: 85-90.

49. Louis ED, Benito-León J, Ottman R, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology* 2007; 69: 1982-9.
50. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005; 4: 100-10.
51. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Lorenzo-Betancor O, Pastor P, Agundez JA. Update on genetics of essential tremor. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 359-71.
52. Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, Kristjánsson K, Frigge ML, Kárason A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997; 17: 84-7.
53. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859-64.
54. Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, Elble R, Lee HS, Singleton AB, et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006; 129: 2318-31.
55. 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.
56. Thier S, Lorenz D, Nothnagel M, Poremba C, Papengut F, Appenzeller S, et al. Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology* 2012; 79: 243-8.
57. Merner ND, Girard SL, Catoire H, Bourassa CV, Belzil VV, Rivière JB, et al. Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 313-9.
58. Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN, Onat OE, Walsh T, Shahin H, et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 18285-90.
59. Hor H, Francescato L, Bartesaghi L, Ortega-Cubero S, Kousi M, Lorenzo-Betancor O, et al. Missense mutations in TENM4, a regulator of axon guidance and central myelination, cause essential tremor. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 5677-86.
60. Lavita SI, Aro R, Kiss B, Manto M, Duez P. The role of beta-carboline alkaloids in the pathogenesis of essential tremor. *Cerebellum* 2016; 15: 276-84.
61. Louis ED, Zheng W, Applegate L, Shi L, Factor-Litvak P. Blood harmaline concentrations and dietary protein consumption in essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 391-6.
62. Anderson NJ, Tyacke RJ, Husbands SM, Nutt DJ, Hudson AL, Robinson ES. In vitro and ex vivo distribution of [3H]harmaline, an endogenous beta-carboline, in rat brain. *Neuropharmacology* 2006; 50: 269-76.
63. Pfau W, Skog K. Exposure to beta-carbolines norharman and harman. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 802: 115-26.
64. Louis ED, Michalec M, Jiang W, Factor-Litvak P, Zheng W. Elevated blood harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentrations in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2014; 40: 52-6.
65. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, Watner D, Chen J, Factor-Litvak P, et al. Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002; 59: 1940-4.
66. Louis ED, Jiang W, Pellegrino KM, Rios E, Factor-Litvak P, Henchcliffe C, et al. Elevated blood harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentrations in essential tremor. *Neurotoxicology* 2008; 29: 294-300.
67. Louis ED, Factor-Litvak P, Liu X, Vonsattel JP, Galecki M, Jiang W, et al. Elevated brain harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) in essential tremor cases vs. controls. *Neurotoxicology* 2013; 38: 131-5.
68. Louis ED, Benito-León J, Moreno-García S, Vega S, Romero JP, Bermejo-Pareja F, et al. Blood harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentration in essential tremor cases in Spain. *Neurotoxicology* 2013; 34: 264-8.
69. Louis ED, Rios E, Pellegrino KM, Jiang W, Factor-Litvak P, Zheng W. Higher blood harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentrations correlate with lower olfactory scores in essential tremor. *Neurotoxicology* 2008; 29: 460-5.
70. Louis ED, Zheng W, Mao X, Shungu DC. Blood harmaline is correlated with cerebellar metabolism in essential tremor: a pilot study. *Neurology* 2007; 69: 515-20.
71. Louis ED, Keating GA, Bogen KT, Rios E, Pellegrino KM, Factor-Litvak P. Dietary epidemiology of essential tremor: meat consumption and meat cooking practices. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 161-6.
72. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, Luchsinger JA, Factor-Litvak P, Parides M. Semiquantitative study of current coffee, caffeine, and ethanol intake in essential tremor cases and controls. *Mov Disord* 2004; 19: 499-504.
73. Jiménez-Jiménez FJ, De Toledo-Heras M, Alonso-Navarro H, Ayuso-Peralta L, Arévalo-Serrano J, Ballesteros-Barranco A, et al. Environmental risk factors for essential tremor. *Eur Neurol* 2007; 58: 106-13.
74. Luo J. Effects of ethanol on the cerebellum: advances and prospects. *Cerebellum* 2015; 14: 383-5.
75. Benito-León J, Labiano-Fontcuberta A. Linking essential tremor to the cerebellum: clinical evidence. *Cerebellum* 2016; 15: 253-62.
76. 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.
77. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Population-based study of baseline ethanol consumption and risk of incident essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 494-7.
78. Bekar L, Libionka W, Tian GF, Xu Q, Torres A, Wang X, et al. Adenosine is crucial for deep brain stimulation-mediated attenuation of tremor. *Nat Med* 2008; 14: 75-80.
79. Handforth A. Harmaline tremor: underlying mechanisms in a potential animal model of essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2012; 2: pii: 02-92-769-1.
80. Prakash KM, Fook-Choong S, Yuen Y, Tan EK. Exploring the relationship between caffeine intake and essential tremor. *J Neurol Sci* 2006; 251: 98-101.
81. Ahmed H, Abushouk AI, Gabr M, Negida A, Abdel-Daim MM. Parkinson's disease and pesticides: a meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomed Pharmacother* 2017; 90: 638-49.
82. Louis ED, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, Santella RM, Wolff MS. Organochlorine pesticide exposure in essential tremor: a case-control study using biological and occupational exposure assessments. *Neurotoxicology* 2006; 27: 579-86.
83. Yao Y, Wang Y, Yang X. Related factors and prevalence for the essential tremor disease of Uygur residents in Hetian, Xinjiang Uygur Autonomous Region. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015; 95: 69-72.
84. Azevedo MFA, Meyer A. Essential tremor in endemic disease control agents exposed to pesticides: a case-control study. *Cad Saude Publica* 2017; 33: e00194915.
85. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, et al. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1707-11.
86. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, Kaleagasi H. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1564-8.
87. Louis ED, Applegate L, Graziano JH, Parides M, Slavkovich V, Bhat HK. Interaction between blood lead concentration and delta-amino-levulinic acid dehydratase gene polymorphisms increases the odds of essential tremor. *Mov Disord* 2005; 20: 1170-7.
88. Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, Trittschuh E, Leverenz JB, Keene CD, et al. Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings. *JAMA Neurol* 2016; 73: 1062-9.
89. Benito-León J, Louis ED, Labiano-Fontcuberta A, Bermejo-Pareja F. Serious head trauma preceding essential tremor: a population-based study (NEDICES). *J Neurol Sci* 2015; 353: 116-21.
90. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J, Mitchell AJ, Hernández-

- Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2012; 40: 147-53.
91. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. Vitamina D y esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2013; 56: 243-51.
 92. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. Dieta y esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2014; 58: 455-64.
 93. Molina JA, De Bustos F, Ortiz S, Del Ser T, Seijo M, Benito-León J, et al. Serum levels of coenzyme Q in patients with Lewy body disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2002; 109: 1195-201.
 94. Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, De Bustos F, Ortí-Pareja M, Benito-León J, Tallón-Barranco A, et al. Serum levels of beta-carotene, alpha-carotene and vitamin A in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 1999; 6: 495-7.
 95. Benito-León J, Molina JA, Bermejo F. Vitamina E y enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1998; 13: 292-6.
 96. Louis ED, Jurewicz EC, Parides MK. Case-control study of nutritional antioxidant intake in essential tremor. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 203-8.
 97. Scarmeas N, Louis ED. Mediterranean diet and essential tremor. A case-control study. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 170-7.
 98. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord* 2004; 19: 614-21.
 99. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case-control study of cigarette smoking and essential tremor. *Mov Disord* 2008; 23: 246-52.
 100. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based prospective study of cigarette smoking and risk of incident essential tremor. *Neurology* 2008; 70: 1682-7.

Epidemiology of essential tremor

Introduction. Essential tremor is one of the pathologies with more proportional weight in neurology consultations. However, compared to other neurodegenerative diseases, little is known about its prevalence and, in particular, its incidence and mortality, as well as which are the genetic, environmental, and biological factors of etiological importance.

Aims. To present the most relevant data on the descriptive epidemiology (prevalence, incidence, and mortality) of essential tremor. Likewise, some of the main risk or protective factors of this disease (analytical epidemiology) that have been suggested mainly thanks to the data obtained from large population cohorts will be discussed.

Development. We analysed the most significant population studies, especially those carried out through door-to-door methodology, and the most relevant analytical studies.

Conclusions. Data on the epidemiology of essential tremor are still limited. Estimates of the prevalence of essential tremor vary widely across countries, which makes it difficult to accurately establish its prevalence. Even so, its prevalence increases with age; that is, it is a disease linked to aging. In subjects older than 60 years, essential tremor prevalence would be between 2.3-14.3% (median: 6.3%). However, further studies are needed in this regard, mainly studies of incidence and mortality. In recent years, advances have been made in the knowledge of some environmental factors, such as risk factors, especially the harmanes.

Key words. Epidemiology. Essential tremor. Incidence. Mortality. Prevalence. Revision. Risk factors.