

## Temblor esencial: ¿el gato tiene cinco pies? Síntomas no motores y temblor esencial plus

Alexandre Gironell

**Introducción.** La existencia de síntomas no motores en el temblor esencial (TE) y la aparición de una nueva entidad, el TE plus, son dos temas controvertidos.

**Objetivos.** Exponer una revisión del estado actual de estos dos temas.

**Desarrollo.** Análisis de los estudios sobre síntomas no motores en el TE, y de los artículos favorables y contrarios al término TE plus.

**Conclusiones.** Los síntomas no motores han aumentado su reconocimiento como un dato acompañante del TE. Varios estudios han documentado su presencia en comparación con controles pareados. Ahora bien, no está claro si estos síntomas no motores formarían parte del espectro de síntomas del TE (fenómeno primario), o si se trataría de síntomas que aparecen como consecuencia de la discapacidad física o psíquica producida por la propia sintomatología del TE (fenómeno secundario). De momento, su evaluación y su tratamiento no forman parte de la valoración estándar de los pacientes con TE. Ante el fenotipo heterogéneo, el término TE plus intenta mejorar la homogeneidad fenotípica de cara a los estudios genéticos o terapéuticos. Ahora bien, no existe una base patológica y existen numerosos inconvenientes para los estudios de investigación epidemiológicos, genéticos y terapéuticos. En ausencia de biomarcadores objetivos claros, la distinción entre TE y TE plus únicamente por distinción clínica es muy compleja. Debemos ser cautos a la hora de utilizar nuevos términos que no están todavía soportados por una base científica.

**Palabras clave.** Neuropsicología. Personalidad. Psicopatología. Síntomas no motores. Temblor esencial. Temblor esencial plus.

### Introducción

Empezaré este artículo con una experiencia que nos puede ayudar a comprender el contenido de la revisión. Podemos imaginar a un compañero neurólogo experto en trastornos del movimiento. Obtuvo el título de neurólogo en 1993. Estuvo trabajando en un centro terciario en nuestro país hasta 2005. En ese momento, decidió pedir una excedencia y dejó la medicina durante 15 años. En 2005, nuestro compañero visitaba a numerosos pacientes con temblor esencial (TE). Los criterios de diagnóstico estaban claros y bien establecidos desde la reunión de consenso de la Movement Disorders Society de 1998 [1]. No tenía dudas diagnósticas ni terapéuticas.

Nuestro compañero volvió hace seis meses. Entró en la consulta y volvió a ver a pacientes con trastornos del movimiento, entre ellos muchos pacientes con TE. El tratamiento farmacológico seguía siendo parecido, con una eficacia muy modesta. Sí que observó que existía una mejora en el tratamiento quirúrgico con la estimulación cerebral profunda y la aparición del tratamiento con ultrasonidos de alta frecuencia. Se sorprendió al ver un artículo de revisión reciente que hablaba de sínto-

mas no motores en el TE. Asimismo, los criterios diagnósticos habían sufrido alguna variación con una reunión de expertos de la Movement Disorders Society en 2018 y ahora también existía el TE plus de manera parecida a la enfermedad de Parkinson [2]. Se frotó los ojos y pensó: ‘al final, en el TE, de tanto buscar han encontrado los cinco pies al gato.’ En efecto, los pacientes de su consulta no habían variado y seguían consultando por los mismos síntomas que hacía 15 años.

En este artículo de revisión, le explicaremos a nuestro compañero y a todos nosotros cuál es el estado actual de dos temas altamente controvertidos en el campo de la neurología en los últimos años: la descripción de síntomas no motores en el TE y la aparición de una nueva entidad: el TE plus. Intentaremos esclarecer si realmente ‘el gato tiene cinco pies.’

### Reseña histórica

#### Siglo xx: enfermedad monosintomática

El término TE ha evolucionado a lo largo de los años. Fue descrito por primera vez por el médico

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.

#### Correspondencia:

Dr. Alexandre Gironell. Unitat de Trastorns del Moviment. Servei de Neurologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C. Sant Quintí, 99. E-08041 Barcelona.

#### E-mail:

agironell@santpau.cat

#### ORCID:

0000 0003 2109 9030

#### Aceptado tras revisión externa:

04.05.23.

#### Conflicto de intereses:

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

#### Cómo citar este artículo:

Gironell A. Temblor esencial: ¿el gato tiene cinco pies? Síntomas no motores y temblor esencial plus. Rev Neurol 2023; 76: 391-8. doi: 10.33588/rn.7612.2023083.

© 2023 Revista de Neurología

**Tabla I.** Datos indicativos de un origen primario de los síntomas no motores en el temblor esencial.

Datos clínicos	Ausencia de correlación con la duración y la gravedad del temblor Ausencia de correlación con la respuesta terapéutica del temblor Aparición precoz en estudios longitudinales Familiares sin temblor con síntomas no motores
Datos de neuroimagen	Alteraciones estructurales o funcionales en áreas no implicadas en el temblora
Datos de patología	Cambios neurodegenerativos en áreas no implicadas en el temblora

<sup>a</sup> Cerebelo y ganglios basales.

alemán Georg Friedrich Most en 1836 [3]. El término TE proviene del idioma italiano, *tremore semplice essenziale*, empleado por primera vez por el profesor Pietro Burresi, que describió el caso de un paciente de 18 años con un temblor de acción grave en las manos y en la cabeza en 1874 [3]. James Parkinson fue el primero que diferenció el TE como una entidad diferente a la enfermedad de Parkinson, y esto se publicó en 1887 [3]. Una descripción clásica de la enfermedad fue presentada en 1925 por el neurólogo ruso Lazar Salmonowichz Minor, después de la cual el TE se denominó frecuentemente como ‘enfermedad de Minor’ [4].

La enfermedad TE fue establecida por primera vez por MacDonald Crickley en 1949 [5]. Él describió los signos clínicos del TE, particularmente el temblor de acción de las manos como elemento principal, y encontró la rara ocurrencia de otros síntomas como la coreoatetosis y la tortícolis espasmódica. También mencionó el componente hereditario del TE.

El siguiente hito fue la publicación del libro de Findley y Capildeo en 1984 [6]. En un capítulo del libro, Marsden establece una clasificación del TE: tipo I, temblor fisiológico exagerado benigno; tipo II, TE patológico benigno; tipo III, TE patológico grave; y tipo IV, TE sintomático (por ejemplo, temblor con neuropatía, distonía o parkinsonismo). En las últimas décadas del siglo pasado se definió el término ‘temblor fisiológico exagerado’, así como los temblores focales y distónicos [7,8].

En definitiva, la definición de TE cambió considerablemente entre 1949 y 2000. Estos cambios se plasmaron en el documento de consenso de la Movement Disorders Society publicado en 1998 [1]. Se establecieron unos criterios claros de inclusión y de exclusión. Se definía el TE como un temblor de acción bilateral, simétrico, que afecta a las extremidades superiores, que es visible y persistente. El temblor cefálico aislado o concomitante estaba acepta-

do. Se excluían otros signos neurológicos, especialmente la distonía.

Se llegó a 2000 con una enfermedad bien definida, aceptada por los neurólogos y por los pacientes, incluida en la Clasificación internacional de enfermedades [9].

### Siglo XXI: enfermedad polisintomática

Con en el nuevo milenio empezaron a aparecer artículos que sugerían que el TE no era una enfermedad monosintomática, sino que podía abarcar otros síntomas: motores (temblor de reposo, trastorno de la marcha, problemas de coordinación y distonía leve) y no motores (cognitivos, psicopatológicos...) [10].

En enero de 2018 se publicó un nuevo documento de consenso de la Movement Disorders Society [2]. Además de añadir un mínimo de tres años con síntomas como criterio de TE, se utilizó un nuevo término: TE plus para los pacientes con TE y síntomas motores o no motores leves.

### Síntomas no motores

En 2001, Louis et al [11], y Lombardi et al [12] fueron los primeros que describieron el TE como más que un trastorno motor. Desde entonces se han descrito varios síntomas no motores asociados al TE [13].

No está claro si estos síntomas no motores formarían parte del espectro de síntomas del TE (fenómeno primario), o bien se trataría de síntomas que aparecen como consecuencia de la discapacidad física o psíquica producida por la propia sintomatología del TE (fenómeno secundario) [14]. Existen hallazgos clínicos, de neuroimagen o neuropatológicos que nos pueden ayudar a obtener una respuesta. Estos datos se exponen en la tabla I.

### Trastornos cognitivos

Varios estudios epidemiológicos han mostrado que el deterioro cognitivo leve y la demencia son más frecuentes en pacientes con TE comparados con controles [14,15].

Gasparini et al exploraron la función del lóbulo frontal en pacientes con TE [16]. En una muestra de 27 pacientes, encontraron alteraciones cognitivas similares a las observadas en la enfermedad de Parkinson. Sugirieron que el TE podría representar una variación oligosintomática cognitiva de la enfermedad de Parkinson. Lombardi et al, en un estudio con 18 pacientes, describieron déficits en la

fluencia verbal, la denominación, la memoria reciente y la memoria de trabajo [12]. Un estudio con 13 pacientes con TE no dementes también halló un déficit cognitivo [17]. En 2002, se realizó un estudio con una *n* mayor: 101 pacientes. Tröster et al confirmaron los déficits cognitivos en pacientes con TE y los atribuyeron a una afectación del tracto cerebelo-lotalamocortical [18].

En nuestro país se llevó a cabo el estudio Neurological Disorders in Central Spain, en el que se realizó un estudio neuropsicológico a 232 pacientes con TE y a 696 controles pareados [19]. Este grupo encontró un mayor índice de deterioro cognitivo leve y de demencia en los pacientes con TE. Posteriormente, Passamonti et al utilizaron la resonancia magnética funcional para examinar la fluencia verbal en pacientes con TE y atribuyeron los déficits encontrados a la afectación del tracto corticocerebeloso [20]. Cerasa et al utilizaron la resonancia magnética funcional para demostrar que pacientes con TE necesitaban un mayor nivel de esfuerzo en test de atención y ejecución [21]. Finalmente, estudios de neuroimagen recientes (resonancia magnética funcional) muestran una afectación de redes cerebrales (red por defecto y red frontoparietal) en el TE que están relacionadas con la cognición [22,23].

Vamos a analizar cada dominio cognitivo.

### **Función ejecutiva**

Estudios con el *Wisconsin Card Sorting Test*, el *Test de Stroop* y el *Trail Making Test* han mostrado resultados anómalos en los pacientes con TE.

En la mayoría de los estudios no se ha hallado una correlación del déficit cognitivo con la intensidad del temblor [19,24-29]. En dos estudios sí se halló una correlación [12,16]. En un estudio con resonancia magnética funcional se halló una correlación inversa negativa entre el grado de temblor y la activación de la corteza prefrontal ventrolateral [20].

### **Atención y concentración**

La mayoría de los estudios hace hincapié en la presencia de afectación de la atención y la concentración en pacientes con TE [12,25,27]. El *Test Digit Span Forward* y el *Backward* son los más frecuentemente utilizados. Ahora bien, en dos estudios no se hallaron alteraciones en estos test, probablemente debido a que se incluyó a pacientes jóvenes [24,28]. Ninguno de los estudios positivos halló una correlación de los déficits con el grado de temblor.

### **Memoria**

La gran mayoría de los estudios ha hallado anomalías de la memoria, ya sea de corto y de largo plazo

o semántica [12,18]. Sin embargo, el estudio de Sahin et al no encontró diferencias significativas en el *California Verbal Learning Test* entre pacientes con TE y controles [29]. De nuevo, se ha atribuido a una cohorte de pacientes pequeña y joven.

Los test aplicados para valorar la memoria tienen su importancia, ya que en diferentes estudios no se replican. La memoria visual evaluada mediante el *Rey-Osterreith Complex Test* no mostró alteración en pacientes con TE en dos estudios [24,25], mientras que Kim et al notificaron una afectación significativa [28].

Kronenbueger et al estudiaron la memoria implícita en pacientes con TE. Hallaron una memoria implícita anormal en pacientes con TE, pero no encontraron correlación significativa con la gravedad del temblor [30].

### **Función visuoespacial**

Los estudios neuropsicológicos en el TE han abordado esta función mediante el *Benton Facial Recognition Test*, la *Benton Line Orientation* y el *Hooper Visual Organization Test*. Los resultados han sido contradictorios, con estudios positivos y negativos [12,18,29].

### **Trastorno de personalidad**

Dos estudios utilizaron el cuestionario *Tridimensional Personality Questionnaire*, que analiza tres dominios: dependencia de recompensa, búsqueda de novedad y evitación de daños [31,32]. Estos estudios encontraron un perfil de personalidad con un mayor pesimismo y una gran preocupación anticipatoria. Otro estudio con 105 pacientes mediante el *Eysenck Personality Questionnaire* revisado, que valora tres dimensiones de personalidad, extraversión, neuroticismo y psicoticismo, comunicó un valor significativamente más bajo en el psicoticismo en pacientes con TE [33].

Todos los estudios que han explorado la personalidad en el TE no han hallado correlaciones con la gravedad de la duración de la enfermedad, lo que sugiere que se trataría de un problema primario de la enfermedad. Se precisan estudios con un seguimiento más largo para llegar a caracterizar si el perfil de personalidad es premórbido o comórbido.

### **Psicopatología**

#### **Ansiedad**

Los primeros estudios encontraron una mayor ansiedad en los pacientes con TE, que correlaciona con el grado de gravedad de la enfermedad [11,34].

**Tabla II.** Estudios realizados sobre síntomas no motores y temblor esencial. Entre paréntesis, estudios que sugieren un fenómeno primario.

	Estudios clínicos	Estudios de neuroimagen	Estudios patológicos
<b>Cognición</b>			
Función ejecutiva	9 (2)	3 (1)	0
Atención/concentración	5 (3)	2 (1)	0
Memoria	7 (4)	1 (1)	0
Función visuoespacial	3 (0)	1 (1)	0
<b>Personalidad</b>	3 (3)	0	0
<b>Psicopatología</b>			
Ansiedad	4 (2)	0	0
Depresión	7 (2)	1 (1)	0
<b>Sueño</b>	3 (1)	0	1 (1)

Posteriormente, han aparecido estudios en los que no se ha hallado correlación entre la puntuación de la escala de ansiedad *Hamilton Ansiedad Rating Scale* y la puntuación de la escala de temblor [35,36].

En definitiva, la evidencia actual muestra que los pacientes con TE son más ansiosos comparados con controles y la ansiedad afecta significativamente a su habilidad para realizar actividades de la vida diaria. Sin embargo, hay estudios controvertidos en la correlación de la ansiedad con las escalas motoras.

### Depresión

Varios estudios han demostrado que los pacientes con TE tienen más síntomas depresivos y mayor prevalencia de depresión que los controles. Existen estudios que correlacionan el estado de ánimo con la gravedad de la enfermedad motora [11,12,36-38], y en otros estudios no se halla dicha correlación [39,40]. Cabe destacar el estudio de Li et al, el cual comparó a 61 pacientes con depresión y TE y a 112 pacientes deprimidos sin TE y describió unas características distintivas de la depresión en los pacientes con TE [41]. Éstos tenían más problemas de concentración, experimentaban lasitud y puntuaban menos en tristeza y pensamientos pesimistas.

### Sueño

En el estudio patológico en pacientes con TE de Louis et al se encontró la presencia de cuerpos de Lewy en el tronco cerebral, especialmente en el *locus coeruleus* [42]. Entre sus varias funciones, el *locus coeruleus* es conocido por tener un papel activo en la regula-

ción del sueño. Adler et al estudiaron el sueño en pacientes con TE, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas y controles [43]. Los autores no encontraron ninguna diferencia significativa en la *Epworth Sleepiness Scale* entre pacientes con TE y controles, pero sí entre enfermedad de Parkinson y síndrome de piernas inquietas comparados con controles. Gerbin et al investigaron el sueño utilizando el *Pittsburg Sleep Quality Index* en 120 pacientes con TE y en 40 pacientes con enfermedad de Parkinson [44]. Encontraron que las puntuaciones en pacientes con TE estaban entre las puntuaciones de los pacientes con enfermedad de Parkinson y los controles.

Finalmente, Benito-León et al realizaron un estudio prospectivo de individuos de más de 65 años y encontraron una relación significativa entre la duración corta del sueño y el riesgo de padecer TE [45]. Su hallazgo sugiere que la disminución de la duración del sueño puede ser un factor de riesgo de padecer TE.

### Síntomas no motores menores

Estos síntomas han sido estudiados en pacientes con TE en muy pocos estudios, en varios casos obteniendo un resultado negativo, por lo que su relación con el TE está en entredicho, e incluyen: visión del color, hiperhidrosis, dolor, anosmia e hipoacusia [46-49].

### Conclusiones

- Los síntomas no motores han aumentado su reconocimiento como un dato acompañante del TE [13]. Varios estudios han documentado su presencia en comparación con controles pareados por edad (Tabla II). Existen datos que sugieren que los síntomas no motores pueden ser un fenómeno primario. Ahora bien, también existen estudios negativos y una gran variación de los hallazgos, dependiendo del test utilizado.
- Estos síntomas suelen ser leves. No se sabe bien hasta qué punto son síntomas clínicos o subclínicos. De momento, su evaluación y su tratamiento no forman parte de la valoración estándar de los pacientes con TE. En otras palabras, estos síntomas no han entrado todavía en el diálogo clínico con los pacientes.
- No existen todavía artículos en la bibliografía que analicen el tratamiento de los síntomas no motores en el TE.
- Faltan estudios para entender la prevalencia y la expresión plena de estos síntomas, su desarrollo

con el tiempo, factores que predisponen a ellos, qué subgrupos de pacientes van a desarrollarlos y, finalmente, su base biológica.

- Finalmente, hace falta determinar si el tratamiento de síntomas motores (temblor) mejora los síntomas no motores.

## Temblor esencial plus

En la reunión de consenso de 2018, el comité de expertos de la Movement Disorders Society reconoció la presencia en algunos pacientes con TE de un fenotipo más complejo. Se estableció una nueva nomenclatura: ‘TE simple’ y ‘TE complejo’ o ‘TE plus’ [2]. En la tabla III se exponen las características de cada término.

El TE plus se definió como temblor con las mismas características que el TE simple, pero con signos neurológicos adicionales, como afectación de la marcha en tándem, postura distónica leve o cuestionable, temblor de reposo, afectación de la memoria u otros signos neurológicos leves de significado incierto que no son lo suficientemente graves como para establecer un diagnóstico adicional.

Con el uso de la nueva nomenclatura se ha descrito que de un 39 a un 83% de los pacientes con TE serían reclasificados como TE plus (el 63-89% con temblor de reposo, el 5-22% con distonía cervical y el 18-38% con signos cerebelosos) [50,51].

Enseguida aparecieron las primeras críticas a esta nueva nomenclatura [50]. La crítica más común propone que el TE plus simplemente representa un TE de larga duración, dado que la mayoría de los pacientes presenta signos neurológicos adicionales cuando la enfermedad progresa.

También se ha criticado que la nueva nomenclatura carece de estudios científicos que la avalen y se ha postulado como un ejemplo de medicina basada en la ‘eminencia’ [52].

## Trastornos del movimiento ‘plus’

El término ‘plus’ se ha añadido a otras entidades dentro de los trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson y la distonía, con un resultado dispar. La enfermedad de Parkinson plus es un término que se empezó a utilizar en 1989 y ha persistido hasta la actualidad para referirse al conjunto de parkinsonismos atípicos [53].

El término distonía plus se definió en 1986 como la conjunción de una distonía con otro trastorno del movimiento (parkinsonismo o mioclonías), en la mayoría de los casos, pero no siempre, sustentado

**Tabla III.** Criterios diagnósticos de la Movement Disorders Society de 2018 [2].

	Temblor esencial	Temblor esencial plus
Temblor de acción bilateral en las EESS aislado	X	X
Al menos tres años de evolución	X	X
Con o sin temblor en otras localizaciones (cabeza, voz y EEII)	X	X
Ausencia de distonía, ataxia o parkinsonismo	X	X
Afectación de la marcha en tándem		X
Temblor de reposo		X
Problemas de memoria		X
Posturas distónicas dudosas		X
Signos cerebelosos dudosos		X

EEII: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores.

en genes específicos [54]. Los conceptos ‘distonía pura’ y ‘distonía plus’, si bien era útiles para su uso clínico, estaban basados fundamentalmente en fenomenología clínica (la presencia o no de manifestaciones no distónicas), no en la etiología (basada, fundamentalmente, en la genética). Finalmente, la clasificación de la distonía de la Movement Disorders Society de 2013 eliminó el término ‘plus’ [55].

## Ventajas de la nueva nomenclatura

El TE es una entidad con una cierta heterogeneidad fenotípica, hasta el punto de que en la actualidad se considera un síndrome y no una enfermedad [56]. Además, se desconoce la fisiopatología básica y no se ha hallado un gen responsable. Una causa de este desconocimiento podría ser una mala clasificación fenotípica de la entidad.

Por tanto, concretar mejor el fenotipo en los estudios sobre TE añadiendo el término plus para casos ‘no puros’ tiene el objetivo de mejorar la selección de un grupo homogéneo de pacientes. Esta selección puede ser muy útil para estudios genéticos o para estudios intervencionistas.

## Puntos en contra de la nueva nomenclatura

En todas las enfermedades neurodegenerativas con curso crónico y progresivo existe una cierta heterogeneidad clínica. El TE seguiría el mismo patrón. El

TE es una enfermedad progresiva que evoluciona y empeora con el tiempo [57]. Con el tiempo, los pacientes suelen experimentar la adición de temblores que ocurren en diferentes condiciones de activación (por ejemplo, en intención o reposo) o en diferentes regiones corporales (por ejemplo, en el cuello, la mandíbula o la laringe). La presencia de estos temblores, así como de problemas de equilibrio y marcha (alteración cerebelosa), y signos de distonía está asociada con TE de larga duración [58,59]. Así pues, el TE plus puede ser la simple representación de un estadije de la enfermedad. La presencia de estos síntomas motores no indica que sea una enfermedad diferente; simplemente, más avanzada. Se trataría de una evolución de una enfermedad leve y monosintomática a una grave y polisintomática.

Si un paciente con TE desarrolla un deterioro cognitivo o demencia, lo cual sucede a menudo [57], el paciente sigue sufriendo un TE. Ahora bien, con la nueva nomenclatura, el paciente tendría una nueva entidad: TE plus. En un paciente con enfermedad de Parkinson que desarrolla una demencia, el paciente sigue teniendo una enfermedad de Parkinson.

El término TE plus se refiere a temblor con otros signos neurológicos de significado clínico incierto que no son suficientes para hacer un diagnóstico sindrómico adicional. El problema es que no hay una medida cuantitativa que cualifique el grado del signo neurológico, dejándolo al criterio subjetivo del neurólogo. Esta ausencia de una medida objetiva provoca, sin duda, un gran riesgo de variabilidad interexplorador, con un infra- o supradiagnóstico del TE plus.

Finalmente, un hecho de gran importancia es la ausencia de una base patológica, de un curso evolutivo diferenciado y de un distinto perfil terapéutico que sustenten el término TE plus [60].

### Inconvenientes de la nueva nomenclatura

El uso del término TE plus tiene implicaciones en el campo de la investigación [60]. Va a afectar a la incidencia y la prevalencia del TE. Los estudios epidemiológicos serán mucho más costosos. Va a ser complicado hacer comparaciones con estudios más antiguos con pacientes con TE.

Va a dificultar los estudios prospectivos, en los que será probable que un paciente, inicialmente con TE, acabe desarrollando un TE plus o viceversa; un síntoma motor puede ser transitorio, con lo que un paciente con TE plus volvería a tener TE.

Los estudios genéticos van a ser complicados con la presencia de heterogeneidad fenotípica en las familias (por ejemplo, la presencia de temblor de reposo en un miembro, pero no en otros). Esto indicaría que en una familia se manifiestan dos condiciones neurológicas en lugar de una condición con expresión variable.

Finalmente, la nueva clasificación va a complicar los estudios terapéuticos. TE plus y TE son entidades que no se basan en diferencias biológicas identificadas, y es muy probable que los dos diagnósticos respondan de manera similar a los fármacos. En todos los estudios se tendrá que separar el TE del TE plus, necesitando la creación de dos grupos paralelos.

### Conclusiones

- Ante el fenotipo heterogéneo del TE, el término TE plus intenta seleccionar un grupo homogéneo de pacientes muy útil para estudios genéticos y estudios intervencionistas.
- En ausencia de biomarcadores objetivos claros, la distinción entre TE y TE plus únicamente por distinción clínica es muy compleja.
- Estos subgrupos (TE y TE plus) se deberían definir por su base genética, fisiológica o patológica, sus biomarcadores o su respuesta terapéutica, pero esto no es posible todavía. Hasta entonces, debemos ser cautos a la hora de utilizar nuevos términos que no están todavía soportados por una base científica.

### ¿El gato tiene cinco pies? Conclusiones

Después de todo lo expuesto, a nuestro compañero le podemos decir que sí, que es probable que tenga razón y que, en fondo, en el TE ‘se han buscado los cinco pies al gato’. Efectivamente, en el momento actual, existe una gran controversia tanto sobre la existencia de síntomas no motores como fenómeno primario del TE como sobre el nuevo término TE plus.

Faltan estudios para determinar el origen de los síntomas no motores en el TE. En un futuro próximo veremos si acaba cuajando el término TE plus. Dada la controversia generada, es posible que se acabe descartando de manera parecida a como aconteció con el término distonía plus. De momento debemos ser cautos y es recomendable su utilización para los nuevos estudios clínicos.

## Bibliografía

- Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord* 1998; 13 (Suppl 3): S2-23.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus statement on the classification of tremors, from the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33: 75-82.
- Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Mazzoni P. Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19<sup>th</sup> century. *Neurology* 2008; 71: 856-9.
- Minor L. Über das erbliche Zittern. *Zentralblatt der gesammten Neurologie und Psychiatrie* 1925; 89: 586-633.
- Critchley M. Observations on essential (heredofamial) tremor. *Brain* 1949; 72: 113-39.
- Findley L, Capildeo R. *Movement disorders: tremor*. London, UK: Macmillan Press Ltd.; 1984.
- Elble RJ. Physiologic and essential tremor. *Neurology* 1986; 36: 225-31.
- Rosenbaum F, Jankovic J. Focal task-specific tremor and dystonia: categorization of occupational movement disorders. *Neurology* 1988; 38: 522-7.
- Deuschl G. Essential tremor is a useful concept: yes. *Mov Disord Clin Practice* 2017; 4: 666-8.
- Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med* 2001; 345: 887-91.
- Louis ED, Barnes L, Albert SM, Cote L, Schneider FR, Pullman SL, et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 914-20.
- Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57: 785-90.
- Louis ED. Non-motor symptoms in essential tremor: a review of the current data and state of the field. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22 (Suppl 1): S115-8.
- Jhunjhunwala K, Pal PK. The non-motor features of essential tremor: a primary disease feature or just a secondary phenomenon? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2014; 4: 255.
- Janicki SC, Cosentino S, Louis ED. The cognitive side of essential tremor: what are the therapeutic implications? *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6: 353-68.
- Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, Lenzi GL, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol* 2001; 248: 399-402.
- Lacritz LH, Dewey R Jr, Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with 'benign' essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 125-9.
- Tröster AI, Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Pahwa R, Higginson CI, et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002; 9: 143-51.
- Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 69-74.
- Passamonti L, Novellino F, Cerasa A, Chiriac C, Rocca F, Matina MS, et al. Altered cortical-cerebellar circuits during verbal working memory in essential tremor. *Brain* 2011; 134: 2274-86.
- Cerasa A, Passamonti L, Novellino F, Salsone M, Gioia MC, Morelli M, et al. Fronto-parietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task. *Neuroreport* 2010; 21: 148-51.
- Benito-León B, Louis ED, Romero JP, Hernández-Tamames JA, Manzenedo E, Alvarez-Linera J, et al. Altered functional connectivity in essential tremor: a resting-state fMRI study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1936.
- Benito-León B, Xanz-Morales E, Melero H, Louis ED, Romero JP, Rocon E, et al. Graph theory analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging in essential tremor. *Hum Brain Mapp* 2019; 40: 4686-702.
- Duane DD, Vermilion KJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2002; 58: 1706; author reply.
- Bhalsing KS, Upadhyay N, Kumar KJ, Saini J, Yadav R, Gupta AK, et al. Association between cortical volume loss and cognitive impairments in essential tremor. *Eur J Neurol* 2014; 21: 874-83.
- Higginson CI, Wheelock VL, Levine D, King DS, Pappas CT, Sigvardt KA. Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30: 760-5.
- Kim JS, Song IU, Shim YS, Park JW, Yoo JY, Kim YI, et al. Impact of tremor severity on cognition in elderly patients with essential tremor. *Neurocase* 2010; 16: 50-8.
- Kim JS, Song IU, Shim YS, Park JW, Yoo JY, Kim YI, et al. Cognitive impairment in essential tremor without dementia. *J Clin Neurol* 2009; 5: 81-4.
- Sahin HA, Terzi M, Ucak S, Yapici O, Basoglu T, Onar M. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 64-72.
- Kronenbuerger M, Gerwig M, Brol B, Block F, Timmann D. Eyelink conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1538-51.
- Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 958-61.
- Lorenz D, Schwieger D, Moises H, Deuschl G. Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord* 2006; 21: 1114-8.
- Thenganatt MA, Louis ED. Personality profile in essential tremor: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 1042-4.
- Tröster AI, Fields JA, Pahwa R, Wilkinson SB, Strait-Tröster, Lyons K, et al. Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology* 1999; 53: 1774-80.
- Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, Gabriel C, Koh KK, Prakash KM, et al. Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 375-80.
- Chandran V, Pal PK, Reddy JY, Thenarasu K, Yadav R, Shivashankar N. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 332-7.
- Dogu O, Louis ED, Sevim S, Kaleagasi H, Aral M. Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey—a population-based door-to-door study. *J Neurol* 2005; 252: 570-4.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005; 64: 1721-5.
- Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Self-reported depression and antidepressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1138-46.
- Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Philadelphia Geriatric Morale Scale in essential tremor: a population-based study in three Spanish communities. *Mov Disord* 2008; 23: 1435-40.
- Li ZW, Xie MJ, Tian DS, Li JJ, Zhang JP, Jiao L, et al. Characteristics of depressive symptoms in essential tremor. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 52-6.
- Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130: 3297-307.

43. Adler CH, Hentz JG, Shill HA, Sabbagh MN, Driver-Dunckley E, Evidente VG, et al. Probable RBD is increased in Parkinson's disease but not in essential tremor or restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 456-8.
44. Gerbin M, Viner AS, Louis ED. Sleep in essential tremor: a comparison with normal controls and Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 279-84.
45. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Short sleep duration heralds essential tremor: a prospective, population-based study. *Mov Disord* 2013; 28: 1700-7.
46. Louis ED, Gerbin M, Viner AS. Color vision: a study of essential tremor cases versus normal controls. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1136-9.
47. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, Watner D. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 2002; 59: 1631-3.
48. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, Lai D, Jankovic J. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology* 2003; 61: 1093-7.
49. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 213-7.
50. Rajalingam R BD, Lang AE, Fasano A. Essential tremor plus is more common than essential tremor: insights from the reclassification of a cohort of patients with lower limb tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 56: 109-10.
51. Prasad S, Pal PK. Reclassifying essential tremor: implications for the future of past research. *Mov Disord* 2019; 34: 437.
52. Louis ED, Bares M, Benito-Leon J, Fahn S, Frucht SJ, Jankovic J, et al. Essential tremor-plus: a controversial new concept. *Lancet Neurol* 2020; 19: 266-70.
53. Jankovic J. Parkinsonism-plus syndromes. *Mov Disord* 1989; 4: 95-119.
54. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders*. Vol. 2. London: Butterworths; 1987. p. 332-58.
55. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28: 863-73.
56. Louis ED, Lenka A. Do we belittle essential tremor by calling it a syndrome rather than a disease? *Yes*. *Front Neurol* 2020; 11: 522687.
57. Louis ED, Hernandez N, Michalec M. Prevalence and correlates of rest tremor in essential tremor: cross-sectional survey of 831 patients across four distinct cohorts. *Eur J Neurol* 2015; 22: 927-32.
58. Louis ED, Kuo SH, Tate WJ, Kelly GC, Gutierrez J, Cortes EP, et al. Heterotopic Purkinje cells: a comparative postmortem study of essential tremor and spinocerebellar ataxias 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum* 2018; 17: 104-10.
59. Muthuraman M, Raethjen J, Koirala N, Anwar AR, Mideksa KG, Elble R, et al. Cerebello-cortical network fingerprints differ between essential, Parkinson's and mimicked tremors. *Brain* 2018; 141: 1770-81.
60. Louis ED. 'Essential tremor plus': a problematic concept: implications for clinical and epidemiological studies of essential tremor. *Neuroepidemiology* 2020; 54: 180-4.

### Essential tremor: are we just splitting hairs? Non-motor symptoms and essential tremor-plus

**Introduction.** The existence of non-motor symptoms in essential tremor (ET) and the appearance of a new condition, ET-plus, are two controversial issues.

**Aims.** To offer a review of the current status of these two topics.

**Development.** We performed an analysis of the studies conducted on non-motor symptoms in ET and of the articles for and against the use of the term ET-plus.

**Conclusions.** Non-motor symptoms have gained increased recognition as a feature accompanying ET. Several studies have documented its presence compared to matched controls. It is not clear, however, whether these non-motor symptoms would be part of the spectrum of ET symptoms (a primary phenomenon) or whether they would be symptoms that appear as a consequence of the physical or psychological disability produced by the clinical signs and symptoms of ET itself (a secondary phenomenon). For the time being, their evaluation and treatment are not included within the standard assessment of patients with ET. In view of the heterogeneous phenotype, the term ET-plus aims to improve phenotypic homogeneity for genetic or therapeutic studies. Yet, there is no pathological basis, and epidemiological, genetic and therapeutic research studies have numerous drawbacks. In the absence of clear objective biomarkers, distinguishing between ET and ET-plus by clinical distinction alone is very complex. We should be cautious about using new terms that are not yet backed by sound scientific evidence.

**Key words.** Essential tremor. Essential tremor-plus. Neuropsychology. Non-motor symptoms. Personality. Psychopathology.