

Comorbilidades y alteración de la calidad de vida en pacientes adultos con temblor esencial

¹Urquiza Romo D, MD; ²Tapia Baca J MD.

^{1,2}Internos rotativos HCAM

Enviado: 19-09-2015 | Aceptado: 05-11-2016

Resumen

Introducción: El temblor esencial constituye el trastorno de movimiento más frecuente, se caracteriza por un temblor cinético postural de 4-12 Hz de frecuencia. Es una enfermedad crónica, progresiva y neurodegenerativa que tiene una repercusión heterogénea sobre la calidad de vida.

Materiales y métodos: Se analizó la presencia de comorbilidades aplicando el índice de Charlson corregido, se valoró la correlación de estas patologías sobre la calidad de vida, ámbito emocional y funcionalidad de pacientes con temblor esencial.

Resultados: Se estudiaron 132 pacientes con temblor esencial y no se encontró una correlación significativa entre la presencia de ansiedad, depresión y el estado cognitivo con la calidad de vida de estos pacientes.

Discusión: Las comorbilidades, medidas con el índice de Charlson, no se correlacionan con la calidad de vida y sus distintas esferas en pacientes con temblor esencial.

Palabras clave: Temblor esencial, comorbilidad, calidad de vida, ansiedad, depresión.

Abstract

Introduction: Essential tremor is the most frequent movement disorder, is characterized as a postural tremor of 4-12 Hz frequency. Is a chronic, progressive and neurodegenerative disease that has a heterogeneous impact on quality of life, considering that it is a prevalent disease in older adults who have comorbidities aging, it is necessary to determine to what extent these comorbidities affect different areas of quality of life.

Methods: The presence of comorbidities were analyzed using the Charlson index adjusted for age, focused on the relation of these comorbidities with the quality of life, emotional scope and functionality of patients with essential tremor.

Results: One hundred and thirty two patients with essential tremor were studied. We did not find a significant correlation between the presence of anxiety, depression and cognitive status with the quality of life of these patients.

Discussion: Comorbidities assessed by the Charlson index do not correlate with quality of life in patients with essential tremor.

Keywords: Essential tremor, Comorbidity, Quality of life, Anxiety, Depression.

Introducción

El temblor esencial (TE) constituye el trastorno de movimiento más frecuente, predomina en la población adulta sobre los 60 años de edad¹. Tiene un componente genético notable, presentándose de forma hereditaria entre el 20-90% de casos²⁻⁴.

Clínicamente se caracteriza por ser un temblor cinético-postural⁵, con predominio del temblor en miembros superiores sobre todo en la mano dominante y en cabeza^{1,6}. En la electromiografía (EMG) muestra una frecuencia entre 4-12 Hz.

La fisiopatología del TE es multifactorial, esta comprende un componente central y uno periférico^{2,4,7}, además se ha estudiado la influencia de factores ambientales como el plomo, pesticidas y los alcaloides β carbolina¹.

En el pasado se lo consideraba benigno, ya que su evolución suele, en la mayoría de los casos, estabilizarse en el tiempo, concepto que actualmente se ha abandonado ya que la repercusión en la calidad de vida (QoL) de estos pacientes es importante⁸,

actualmente se lo considera un cuadro crónico, progresivo y neurodegenerativo^{1,8}. Se asocia a síntomas no motores como alteraciones cognitivas⁸, ansiedad y síntomas depresivos^{1,9}.

En la evaluación integral no solo se debe considerar el componente motor del temblor, sino también la repercusión sobre la QoL. Al ser una patología frecuente en adultos mayores, en quienes por el proceso propio del envejecimiento, existe la presencia de múltiples comorbilidades, es fundamental determinar si estas comorbilidades tienen un impacto sobre los distintos ámbitos de la QoL.

El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre las comorbilidades (índice de Charlson corregido para la edad) con la calidad de vida (QoL), valorada mediante la escala QUEST (específica para TE); con la ansiedad y depresión (escala de HADS); y, con la funcionalidad (CTRS de Bain and Findley).

Materiales y métodos

Estudio de corte transversal donde se utilizó una base de datos electrónica previamente estudiada para determinar como la presencia de comorbilidades influye sobre la QoL de pacientes con TE.

Se realizó en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) de la ciudad de Quito, Ecuador, en el área de consulta externa del servicio de neurología. Utilizamos las historias clínicas electrónicas (HCE) de pacientes mayores de 18 años atendidos y diagnosticados con TE, que disponían de mediciones con las escalas QoL, ansiedad, depresión, severidad del temblor, funcionalidad y MMSE durante el periodo 2014-2015.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, pacientes con diagnóstico de TE, comorbilidades presentes en los 3 últimos meses previos a la realización de las escalas.

Criterios de exclusión: Pacientes en quienes el diagnóstico de comorbilidades no era claro.

El análisis de las comorbilidades y de los medicamentos que toman, se consideró si se presentan hasta 3 meses antes de la consulta en la que fueron estudiados. Se tomó este tiempo en consideración por cuanto es la media que transcurre entre cada consulta.

Los datos fueron previamente tabulados en el programa Excel de Microsoft Office 2010. Para los diferentes análisis estadísticos, se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Chicago-II) versión 22. Para las variables cuantitativas usamos estadísticos descriptivos: mediana, media \pm desviación estándar, coeficiente de asimetría y coeficiente de curtosis. Tabla 1, además se determinó la normalidad de los datos cuantitativos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se presentan como proporciones.

Se realizó un análisis de correlación entre el índice de Charlson, corregido con la edad y los años de enfermedad, con el puntaje de la escala de QUEST para valorar QoL, con la escala de HADS para valorar ansiedad y depresión y con la escala de CTRS Bain and Findley para funcionalidad.

Valoración de las comorbilidades

Se han desarrollado múltiples escalas de valoración de comorbilidades, entre las más conocidas, el índice de comorbilidades de Charlson será usado en este estudio; esta escala fue creada para determinar la influencia de las comorbilidades sobre la mortalidad a un año en pacientes hospitalizados, posteriormente se adaptó a pacientes de la comunidad¹⁰. También se ha usado para determinar costos en salud, riesgo de reingreso hospitalario, etc.

Hay varias versiones de este índice, en la que se incluye de 17 a 22 enfermedades crónicas, la información puede ser recolectada por personal de salud o autocompletada como un cuestionario¹⁰.

Valoración de la calidad de vida

Para la valoración de la QoL se pueden usar escalas genéricas o específicas, en el caso del TE usamos un cuestionario de QoL específico; la escala de QUEST valora 30 ítems puntuados de 0-4 puntos (corresponde a nunca, rara vez, a veces, frecuentemente o siempre), en algunos casos. La puntuación corresponde al grado de insatisfacción 0 o 4^{11,12} y representa la frecuencia y al impacto del temblor percibido por el paciente, también valora la severidad del temblor por áreas^{9,13}.

Los ítems valorados se agrupan en 5 dominios: Físico, psicosocial, comunicación, pasatiempos y trabajo los cuales, en total, dan un puntaje mínimo de 0 y máximo de 120^{9,13}, mientras mayor sea el porcentaje mayor es la insatisfacción o discapacidad¹².

Valoración del estado cognitivo

Se valoró mediante el Minimental State Examination, esta escala valora la orientación, fijación, atención, cálculo, memoria, lenguaje y construcción, el puntaje máximo es de 30 puntos, se considera normal un puntaje igual o mayor a 25 puntos¹⁴.

Valoración del ámbito emocional

La escala usada para valorar el ámbito emocional fue la escala HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), valora depresión y ansiedad, evaluando los síntomas cognitivos y conductuales, más no los somáticos, permite valorar a pacientes que acuden frecuentemente a un ámbito hospitalario, no psiquiátricos, en población medicamente enferma¹⁵; la escala consta de 14 preguntas que a su vez se divide en 2, donde los 7 reactivos impares valora ansiedad y los 7 reactivos pares valora depresión, el puntaje va de sin cambios 0 a severos problemas 3, la puntuación máxima es de 21 por cada sub escala^{9,15}. La interpretación correspondiente es de 0-7 puntos ausencia de ansiedad y/o depresión, 8-10 puntos depresión y/o considerable, 11-21 puntos depresión y/o ansiedad con síntomas somáticos visibles^{15,16}.

Valoración de la severidad.

La severidad fue valorada por la escala de Bain and Findley: Clinical Tremor Rating Scale (CTRS), la cual fue validada en 1993.(17) Permite valorar el temblor postural, sobre todo de miembros superiores y cabeza, dividido en dos secciones:

La primera valora la severidad del temblor en una escala de 0-10 puntos por cada región anatómica (extremidades, voz y cabeza), además valora cada componente del temblor (postural, cinético, de reposos y de intención)¹⁷. La segunda parte valora la funcionalidad mediante las actividades de la vida diaria y la dificultad para realizarlas, valora 25 actividades. El puntaje total es un porcentaje donde 0% significa sin discapacidad y 4 la mayor discapacidad¹⁷.

Resultados

Nuestra muestra estuvo conformada por 132 pacientes con TE, los cuales cumplieron los criterios de inclusión, la edad promedio de los pacientes estudiados fue de 67.4 años, con predominio de mujeres (54.5%), además, nuestros pacientes tuvieron una duración media de la enfermedad de 13.6 años **Tabla 1**.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas

Variable	Mediana	Media ± s	CA	CC
Edad	69	67.4 ± 12.2	-1,58	2.9
Años de enfermedad	9	13.6 ± 14,0	1.7	2.5
Años de escolaridad	10	10.3 ± 4.9	0.2	-0.9
Charlson corregido	3	3.0 ± 1.5	0.4	1.7
Otras enfermedades	2	2.1 ± 3.4	0.7	-0.2
Otros fármacos	3	3.6 ± 3.0	0.7	-0.1
Fármacos para TE	1	1.3 ± 0.6	0.2	-0.1
MMSE	26	25.4 ± 3.7	-0.9	-0.1
HADS de ansiedad	8	8.7 ± 4.1	0.4	-0.3
HADS de depresión	6	6.4 ± 3.8	0.6	-0.2
QUEST	28	32.9 ± 26.8	0.8	-0.3
CTRS de Bain and Findley exploración física	16	19 ± 12.5	1.2	1.7
CTRS de Bain and Findley AVD	38	40.3 ± 10.5	1.6	2.9

s= Desviación estándar; CA= Coeficiente de asimetría; CC= Coeficiente de curtosis.

Se seleccionaron las patologías descritas en los tres meses previos a la consulta médica, particularmente las que constan en el índice de Charlson corregido por la edad. En cuanto a la frecuencia de las patologías, la hipertensión ocupó el primer lugar, seguido de hipotiroidismo, gastritis, diabetes mellitus y dislipidemia **Figura 1**. En orden de frecuencia los fármacos prescritos para el tratamiento de TE fueron: propranolol (83.3%), alprazolam (21.9%), olanzapina (12.1%), clonazepam (6%) y quetiapina (4.5 %).

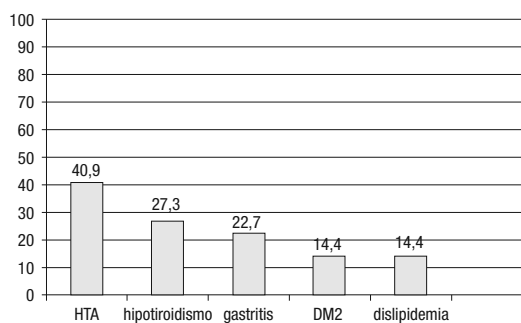


Figura 1. Comorbilidades encontradas en orden de frecuencia.

El puntaje del MMSE se consideró normal cuando el puntaje fue ≥ 25 , deterioro cognitivo cuando fue ≤ 24 . En nuestro estudio, el 67,4% de pacientes presentaron un minimal normal y el 32,6% deterioro cognitivo. Se encontró una correlación estadísticamente significativa con los años de escolaridad ($\rho = 0.64$, $p < 0.001$), y una correlación inversa con la edad ($\rho = -0.33$, $p < 0.001$). No se encontró asociación entre años de enfermedad y el MMSE.

Para la escala HADS se realizó un análisis descriptivo de las preguntas impares correspondientes a ansiedad y de las preguntas pares correspondientes a depresión, **Tabla 2** y **3**. En cuanto al género se encontró que el 43,1% de mujeres presentan ansiedad vs el 15% de hombres (media, mujeres=9.4; hombres= 6.9). En términos de depresión, se observó un predominio en mujeres del 19,4% vs hombres 11,7% (media, mujeres=7.9; hombres= 5.7). Resultados mayores a los reportados por Garin et al²⁰, quienes encontraron que el 16,6% de mujeres presentaban depresión vs el 6,7% de hombres. Por otra parte, el 2% de mujeres presentan ansiedad vs el 0,8% de los hombres.

Tabla 2. Frecuencia absoluta y porcentajes del puntaje de HADS de ansiedad.

HADS Ansiedad	Frecuencia	Porcentaje
Sin ansiedad ^a	55	41.7%
A considerar ansiedad ^b	37	28.0%
Ansiedad con síntomas somáticos ^c	40	30.3%
Total	132	100%

HADS de ansiedad: preguntas impares, a: 0-7 puntos, b: 8-10 puntos, c: 11-21 puntos.

Tabla 3. Frecuencia absoluta y porcentajes del puntaje de HADS de depresión

HADS Depresión	Frecuencia	Porcentaje
Sin depresión ^a	89	67.4%
A considerar depresión ^b	22	16.7%
Depresión con síntomas somáticos ^c	21	15.9%
Total	132	100%

HADS de depresión: preguntas impares, a: 0-7 puntos, b: 8-10 puntos, c: 11-21 puntos.

La QoL de nuestros pacientes tuvo una media de 32.9 puntos en la escala de QUEST, puntaje mayor al encontrado en el estudio publicado por Martínez et al⁹, donde la media fue de 19.9 puntos; demostrando que nuestros pacientes tienen menor QoL.

Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (40.9%), Hipotiroidismo (27.3%), Gastritis (22.7%), diabetes mellitus (14.4%) y dislipidemia (14.4%), seguido de otras patologías menos frecuentes.

En la escala QUEST se valoró la afectación del temblor de la cabeza, el timbre de la voz, temblor del miembro superior derecho e izquierdo o miembro inferior derecho e izquierdo. En nuestro estudio se encontró que las zonas más afectadas en orden de frecuencia fueron: miembro superior derecho (94.5%), miembro superior izquierdo (89.4%), cabeza (27.3%), voz (21.2%), miembro inferior derecho (15.2%) y miembro inferior izquierdo (16.6%).

Al tener las variables cuantitativas con una distribución no normal empleamos una correlación no paramétrica para obtener el coeficiente de correlación de Spearman, comparando el puntaje del índice de Charlson corregido con la edad del paciente con los años de enfermedad y las escalas de QUEST, HADS y CTRS de Bain and Findley. **Tabla 4.**

Al realizar el MMSE la puntuación media fue de 25.4 puntos. Se observó que el 32.6% de pacientes presentaron un deterioro cognitivo (puntaje ≤ 24); este resultado difiere de estudios previos, donde el puntaje del MMSE fue mayor a la de nuestra muestra encontrándose valores de 27.5 puntos²⁵; 27.3 puntos²⁶ y 27.9²⁷, pero tanto en estas referencias como en nuestro estudio se demostró que el MMSE se encuentra relacionado con los años de escolaridad ($\rho=0.64$) y la edad ($\rho=-0.33$). En nuestro caso no se encontró que los años de enfermedad se correlacionen con el estado cognitivo, como en otros estudios publicados^{19,25,26}.

Además, al aplicar una correlación no paramétrica entre ansiedad, depresión y estado cognitivo con la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes con TE (**tabla 4**) se demostró también que los pacientes con un MMSE normal tienen mejor QoL, según la escala de QUEST (media= 25.2 puntos) en comparación con los pacientes con un deterioro cognitivo (media= 49.1 puntos).

Tabla 4. Puntajes de HADS y MMSE con la calidad de vida y la funcionalidad de pacientes con TE

Variable	Quest		CTRS de Bain and Findley aspect físico		CTRS de Bain and Findley	
	Rho	P	Rho	P	rho	P
Escala HADS de ansiedad	0.6	0.001	0.21	0.12	0.2	0.16
Escala HADS de depresión	0.64	0.001	0.24	0.001	0.28	0
Escala de MMSE	-0.39	0.001	-0.19	0.82	-0.28	0

ρ = Coeficiente de correlación de Spearman; P = valor de p (0.05).

En nuestro estudio se usó la escala HADS de ansiedad y depresión, los resultados demostraron que el 15.9% de pacientes con TE presentaron depresión y un porcentaje aún mayor ansiedad (30.3%), datos similares a otras investigaciones, donde alrededor del 25% presentan ansiedad y un porcentaje algo menor depresión o ambos^{13,26}.

Al analizar el estado cognitivo observamos que los pacientes con TE, con menor estado cognitivo, tuvieron peor QoL comparado con los pacientes con un MMSE normal, se demostró que el MMSE se correlaciona de forma inversa con la QoL, en el caso de la funcionalidad influye sobre las AVD más no sobre el componente físico.

Al analizar la correlación de las comorbilidades sobre la edad se encontró una correlación directa y fuerte ($\rho=0.79$). En el caso de las comorbilidades encontramos una débil correlación negativa (es decir que a mayor comorbilidad mejor QoL), al igual que sobre el ámbito emocional que arroja correlaciones débiles, no significativas.

Discusión

Nuestros resultados sugieren que las comorbilidades medidas con el índice de Charlson no se relacionaron con la QoL de pacientes con TE valorados mediante la escala específica QUEST, ni con la escala de HADS o con el puntaje de la CTRS Bain and Findley. Para encontrar la posible causa de estos resultados se analizó cada una de las variables para lo cual se comparó con estudios ya publicados. En investigaciones previas realizadas en pacientes con TE cuyos datos demográficos son, en algunos casos, comparables a nuestra población se encontró un predominio en hombres^{18,19}, mientras que en otros predominaron las mujeres^{20,21}. En todos los trabajos citados no hubo diferencia significativa en cuanto al sexo, la presencia de TE y los años de enfermedad^{19,22}.

Se analizó la frecuencia de la localización del TE en nuestra muestra, encontrando un predominio de temblor en extremidades superiores y en la cabeza^{2,6,23}.

Otros datos analizados mostraron el predominio del fármaco propanolol, seguido de alguna benzodiacepina (alprazolam o clonazepam) para el control del TE²⁴. Además de los recibidos para el control del temblor esencial, nuestros pacientes recibieron otros fármacos por las comorbilidades asociadas.

Otros trastornos no motores investigados fueron los síntomas psiquiátricos, investigaciones previas reportaron que estos síntomas son más frecuentes en pacientes con TE que en grupos control^{28,29}.

Analizamos el impacto que tienen los síntomas no motores sobre la QoL y la funcionalidad, los resultados indican que la ansiedad y la depresión se relacionan de forma directa y muy significativa sobre la QoL y de forma moderada sobre la funcionalidad (tanto en la exploración física como en las AVD); nuestros resultados son similares a los encontrados en estudios previos donde demostraron que tanto la ansiedad como la depresión tuvieron relación significativa con la QoL y con la funcionalidad de los pacientes con TE sobre todo en adultos mayores³¹.

Es conocido que las comorbilidades influyen sobre la QoL de los pacientes; lo cual es demostrado por Garin et. al²⁵ quienes encontraron asociación significativa entre el número de comorbilidades y la QoL en adultos mayores ($p \leq 0,001$); no hemos encontrado estudios que valoren el impacto de las comorbilidades sobre la QoL en pacientes con TE, usando una escala la específica QUEST.

Los estudios que valoraron QoL y las comorbilidades obtuvieron resultados distintos a los nuestros; *Fereshtehnejad et al*³² estudiaron 157 pacientes con Enfermedad de Parkinson, analizaron la QoL relacionada a la severidad de los síntomas motores y no motores, a las comorbilidades y al estado nutricional. Los resultados indicaron una reducción significativa de la QoL en pacientes con mayor número de comorbilidades, peor estado nutricional y mayor duración de la enfermedad. Además, observaron que los pacientes con la enfermedad de Parkinson y mayor comorbilidades tenían peor estado cognitivo.

Existen pocos estudios donde se evalúa el impacto de las comorbilidades usando el índice de Charlson, sobre la QoL en distintas cohortes, los resultados son distintos a los nuestros pero poco concluyentes: *Mei R.Fu et al*³³ estudiaron pacientes con antecedentes de cáncer de mama, analizaron el impacto de las comorbilidades sobre la QoL valorada mediante la escala Short-Form Health Survey 36 (SF-36), demostraron una correlación negativa, débil ($\rho = -0,26$), es decir a menor comorbilidad mejor QoL (representado por un puntaje más alto del SF-36). Estos resultados solo se encontraron en el aspecto físico de la QoL, al analizar las comorbilidades por separado no se encontró una correlación con la QoL; *Ragins et al*³⁴ evaluaron a mujeres con incontinencia urinaria, demostraron que las comorbilidades influyen sobre la QoL (analizada con la escala SF-36) de manera significativa sobre el aspecto físico y un límite significativo para el componente mental, al usar una escala específica para

incontinencia urinaria (IIQ) no encontraron una relación significativa; *Radner et al*³⁵ estudiaron pacientes con artritis reumatoide, en quienes analizaron el impacto de las comorbilidades sobre la funcionalidad (usando el índice de discapacidad HAQ) y la QoL (medido con el SF-36), demostraron que la funcionalidad se veía afectada por las comorbilidades, pero en el caso de la QoL se observó una asociación con la exploración física, más no con el componente mental, correlación débil ($\rho = -0,25$).

Se ha cuestionado la utilidad del índice de Charlson para valorar la QoL relacionada con la salud, *Fortin et al*³⁶ usaron 3 escalas de valoración de comorbilidades (Índice de Charlson, Cumulative Illness Rating Scale y Functional Comorbidity Index) en 238 pacientes adultos para determinar su eficacia con el objetivo de determinar el impacto de comorbilidades sobre la QoL (valorada con el cuestionario SF-36) y demostraron que, de las 3 escalas la que menos se correlacionaba con la QoL era el índice de Charlson, tanto para el componente físico ($\rho = -0.31$) como el mental ($\rho = 0.16$).

No se encontró asociación entre las comorbilidades valoradas con el índice de Charlson y la QoL de pacientes con TE (valorada con la escala específica QUEST), tampoco demostró que las comorbilidades valoradas con el índice de Charlson influyan sobre el ámbito emocional ni funcionalidad de pacientes con TE. El índice de Charlson podría no ser apropiado para valorar la influencia de las comorbilidades sobre los distintos aspectos que engloba la QoL de pacientes con TE, por lo que sería apropiado en futuros estudios emplear otras escalas genéricas de valoración de QoL y funcionalidad.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Referencias

1. Louis ED. *Environmental Epidemiology of Essential Tremor. Neuroepidemiology*. 2008 Oct; 31(3): p. 139-149.
2. De La Cruz E, Otero E. *temblor esencial. Medigraphic*. 2006; vol 11(3): p. 194-204.
3. Kühlenbäumer G, Hopfne F, Deuschl G. *Genetics of essential tremor: Meta-analysis and review. Neurology*. 2014 Mar; 82(11): p. 1000-1007.
4. Hedera P, Cibulčík F, Thomas L. *Pharmacotherapy of Essential Tremor. J Cent Nerv Syst Dis*. 2013 Dec; 22 (5): p. 43-55.
5. Deuschl G, Bain P, Brin M. *Consensus Statement of the Movement Disorder Society on tremor. Mov Disord*. 1998; 13(3): p. 2-23.
6. Ropper A, Brown R. *Principios de neurología de Adams y Victor*. 8va ed. Mexico: McGrawHill; 2007. p. 80-86.
7. Lyons K, Sethi K, Leffler J, Robinson R., *Essential Tremor: A Clinical Review. [Online]. Medscape: Peckham C; c2008-2009 [cited Sep 2015] [Aprox 11 screens]. Available from: http://www.medscape.org/viewarticle/572015_2*
8. Luis ED, Okun MS. *It is time to remove the 'benign' from the essential tremor label. Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Ago; 17(7): p. 516-520.

9. Martínez-Martin P, Jiménez FJ, Carroza E, Alonso-Navarro H, Rubio L, Calleja P, et al. Most of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) psychometric properties resulted in satisfactory value. *J Clin Epidemiol*. 2010 Jul; 63(7): p. 767-773.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
11. Tröster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner C, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): Development and initial validation
12. Chandran V, Pal PK. Quality of life and its determinants in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Jun; 19(1): p. 62-65
13. Louis ED, Huey ED, Gerbin M, Viner AS. Depressive Traits in Essential Tremor: Impact on Disability, Quality of Life and Medication Adherence. *Eur J Neurol*. 2012 Oct; 19(10): p. 1349-1354.
14. Bermejo F, Porta J, Díaz J, Martínez P. Más de cien escalas en neurología. 2da ed. España; Series manuales biblioteca aula médica; 2008.
15. Noguera J, Pérez B, Barrientos V, Robles R, Sierra J. Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS): Validación en pacientes mexicanos con infección por VIH. *Psicología Iberoamericana*. 2013 jul-Dic; 21(2): p. 29-37.
16. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun; 67(6): p. 361-370.
17. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, et al. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Aug; 56(8): p. 868-873.
18. Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED. Personality in essential tremor: further evidence of nonmotor motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jul; 75(7): p. 958-961
- 19.» Lousi ED. Factor Analysis of Motor and Nonmotor Signs in Essential Tremor: Are These Signs All Part of the Same Underlying Pathogenic Process? *Neuroepidemiology*. 2009 Abr; 33(1): p. 41-6. doi: 10.1159/000211952.
20. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, NIDICES Study Group. Reported Hearing Impairment in Essential Tremor: A Population-Based Case-Control Study. *Neuroepidemiology*. 2007 Dic; 29(3-4): p. 213-217.
21. Biary N, Koller W, Langenberg P. Correlation between essential tremor and migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Dec; 53(12): p. 1060-1062.
22. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: A preliminary study. *J Neurol*. 2001 May; 248(5): p. 399-402.
23. Gironell A. Estrategias terapéuticas en el temblor esencial. *Medicina Clínica*. 2007; 129(16): p. 632-637.
24. Louis ED. Medication Non-Adherence in Essential Tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Feb; 21(2): p. 138-141. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.001.
25. Kim JSI, Song IU, Shim YS, Park JW, Yoo JY, et al. Cognitive Impairment in Essential Tremor without Dementia. *J Clin Neurol*. 2009 Jun; 5(2): p. 81-84.
26. Sinoff G, Badarney S. Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Affective Disorders in Essential Tremor: A Prospective Study. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014 Jun; 24(4): p. doi: 10.7916/D85B00KN.
27. Lacritz LH, Dewey R Jr, Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Jun; 8(1): p. 125-129.
28. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, Gabriel C, Koh KK, et al. Non-motor manifestations in essential tremor: Use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Sep; 11(6): p. 375-380.
29. D. L. Essential Tremor as a Neuropsychiatric Disorder. *J Neurol Sci* 2010 Feb 15; 289(1-2): p. 144-148.
30. Garin N, Oyala B, Moneta MV, Miret M, Lobo A, et al. Impact of Multimorbidity on Disability and Quality of Life in the Spanish Older Population. *PloS One*. 2014 Nov; 9(11): p. e111498. doi: 10.1371/journal.pone.0111498.
31. Louis ED, Barnes L, Albert SM, Cote L, Schneier FR, et al. Correlates of Functional Disability in Essential Tremor. *Mov Disord*. 2011 Sep; 16(5): p. 914-920.
32. Fereshtehnejad SM, Shafieesabet M, Farhadi F, Hadizadeh H, Rahmani A, et al. Heterogeneous Determinants of Quality of Life in Different Phenotypes of Parkinson's Disease. *PloS One*. 2015 Sep 3; 10(9): p. DOI:10.1371/journal.pone.0137081.

33. Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Cleland CM, Ryan CE, Weaver K, et al. Comorbidities and Quality of Life among Breast Cancer Survivors: A Prospective Study. *J Pers Med*. 2015 Jun; 5(3): p. 229-242.
34. Ragins AI, Shan J, Thom DH, Subak LL, Brown JS et al. Effects of urinary incontinence, comorbidity and race on quality of life outcomes in women. *J Urol*. 2008 Feb; 179(2): p. 651-655.
35. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb; 50(2): p. 381-388.
36. Fortin M, Hudon C, Dubois MF, Almirall J, Lapointe L, Soubhi H. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 Nov 23; 3(74): p. doi:10.1186/1477-7525-3-74.