

Temblor ortostático

Hallazgos electrofisiológicos, clínicos y terapéuticos en 184 pacientes

Anhar Hassan, MBBCh,
FRACP

J. Eric Ahlskog, PhD,
MD

Joseph Y. Matsumoto,
MD

Joshua M. Milber, BA,
MPH

James H. Bower, MD

Jayne R. Wilkinson, MD,
MSCE

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las características clínicas, electrofisiológicas y resultados del tratamiento del temblor ortostático (TO) en una serie grande de casos.

Métodos: Se realizó una revisión de historias clínicas de 184 pacientes que reunían criterios clínicos y electrodiagnósticos de TO desde 1976 a 2013 en la Clínica Mayo. Se extrajeron datos demográficos, clínicos, electrofisiológicos y terapéuticos.

Resultados: La mayoría de los casos de TO eran mujeres (63,6%) y la edad media de inicio fue 59,3 años (rango 13-85 años). El diagnóstico se retrasó en una media de 7,2 años (rango 0-44 años). La frecuencia media del temblor fue de 15,7 Hz (rango de 12,5 a 20 Hz) y se transmitió a los brazos al levantar peso (95,5%). Los pacientes informaron un espectro de síntomas progresivos ortostáticos en las piernas, que se aliviaba al sentarse o inclinarse. Se reportaron caídas en el 24,1%. Enfermedades neurológicas coexistentes incluyeron temblor esencial (22,8%), otros temblores (4,9%) y parkinsonismo (8,7%). Historia familiar de TO se observó en el 4,9%. De los 46 medicamentos indicados, 24 no proporcionaron ningún beneficio. Las benzodiacepinas proporcionaron un beneficio al menos leve en el 55,9%, y beneficio de moderado a marcado en 31,5%; beta bloqueantes (31,0%) y los anticonvulsivantes (25,0%) proveyeron un beneficio leve, y los restantes fueron en gran medida ineficaces. El beneficio de la medicación disminuyó con el tiempo. La estimulación cerebral profunda (ECP) fue eficaz en 2 casos.

Conclusión: El TO afecta predominantemente a adultos mayores femeninos y el diagnóstico se debe considerar con cualquier síntoma en las piernas inducido por ortostatismo y confirmado por EMG de superficie. Las benzodiacepinas son el tratamiento más eficaz, seguido de β -bloqueantes y anticonvulsivantes. La ECP debe ser estudiada más en profundidad para su tratamiento. *Neurology*® 2016;86:458-464

GLOSARIO

ECP = Estimulación cerebral profunda; TE = temblor esencial; TO = temblor ortostático.

El temblor ortostático (TO) se reportó por primera vez por Heilman¹ en 1984 como un temblor de la parte inferior del cuerpo activado al estar parado, ausente mientras se está sentado o acostado, y que mejora al caminar o inclinarse. Los pacientes informan temblor de piernas, inestabilidad y desequilibrio. Las primeras descripciones llevaron al uso del nombre alternativo de síndrome de piernas inestables.² La característica electrofisiológica distintiva del TO es un temblor inducido por ortostatismo de 13 a 18 Hz de las extremidades inferiores y el tronco, definido por la Declaración de Consenso de 1998 de la *Movement Disorder Society*³. Esta frecuencia rápida de temblor y el fenotipo clínico distingue el TO del temblor esencial (TE) y otros tipos de temblor,^{4,5} aunque algunos han propuesto al TO como una variante de TE.⁶⁻⁸

Como el TO es raro y la información se limita en su mayoría a pequeñas series de casos, sigue habiendo falta de conocimiento de esta condición. Hasta la fecha, se han documentado las asociaciones ocasionales de TO con otros trastornos tales como parkinsonismo y síndrome de piernas inquietas,⁹ aunque un reciente estudio sugirió que el TO evoluciona como un desorden progresivo y aislado.¹⁰ Los criterios neurofisiológicos se basan en pequeñas series de casos antes de 1998, pero series más grandes de casos posteriores, han identificado temblor por fuera del rango de los 13 a 18 Hz.^{5,6} Por último, no ha habido una amplia evaluación sobre el tratamiento del TO.

El TO fue diagnosticado por primera vez en la Clínica Mayo hace 37 años, que se traduce ahora en una serie grande de pacientes en nuestro centro que cumplen los criterios diagnós-

Del Department of Neurology (A.H., J.E.A., J.Y.M., J.H.B.), de la Mayo Clinic, Rochester, MN; SUNY Downstate College of Medicine (J.M.M.), Brooklyn, Nueva York; University of Pennsylvania (J.R.W.), Filadelfia; y del Parkinson's Disease Research, Education and Clinical Center (PADRECC) (J.R.W.), Philadelphia VA Medical Center, PA.

Ir a Neurology.org para las declaraciones completas. Información de financiación y declaraciones consideradas relevantes por los autores, si hubiere, se proporcionan al final del artículo.

tics de TO. Analizamos esta cohorte de pacientes para evaluar los datos demográficos, fenotipos clínicos, condiciones asociadas, neurofisiología del temblor, respuesta a los medicamentos y evolución.

MÉTODOS Se identificaron pacientes mediante búsquedas en la base de datos informatizada de ciencias de la salud de la Clínica Mayo (1976-2013) y de la base de datos del Laboratorio de Trastornos del Movimiento de la Clínica Mayo (1996-2013) usando como términos de búsqueda TO o el síndrome de piernas inestables. Esta búsqueda aportó 231 casos. Se excluyeron los casos con historias clínicas insuficientes ($n = 5$) o temblor más lento a 12 Hz ($n = 16$), resultando en 210 casos. Se excluyeron otros 24 pacientes diagnosticados mediante sólo criterios clínicos, sin confirmación con EMG de superficie. Todos estos 24 pacientes excluidos tenían temblor en las piernas al pararse, pero no mientras estaban sentados, y el temblor en extremidades inferiores fue verificado por inspección visual, palpación de piernas o la auscultación de extremidades inferiores. Por último, se excluyeron otros 2 casos con registro incompleto de EMG. Esto dejó un total de 184 casos que reunían criterios tanto clínicos como electrofisiológicos para TO según la Declaración de Consenso en temblor de la *Movement Disorders Society*.³ Los datos demográficos, clínicos y electrofisiológicos fueron extraídos de la historia clínica.

Registros de EMG de superficie de miembros superiores e inferiores fue realizado, con los pacientes sentados, de pie, sosteniendo peso en sus brazos y con maniobras posturales e intencionales de las extremidades. Los registros de temblor de EMG eran en su mayoría de una sola frecuencia, pero ocasionalmente se reportaron en un rango estrecho, por ejemplo, 15 a 16 Hz. En esos casos, seleccionamos la frecuencia media para los cálculos. La respuesta a la medicación se determinó como: sin respuesta, leve (algunos señalaron efectos, aunque mínimos), moderada (mejora sustancial) o marcado (resolución casi completa o completa de los síntomas). Se realizó un análisis estadístico utilizando el *software* JMP.

Aprobaciones estándar del protocolo, registros y consentimientos del paciente. Este estudio obtuvo la aprobación por la junta de revisión institucional.

RESULTADOS Demografía. La mayoría de los 184 pacientes con TO eran mujeres (117; 63,6%). La media de edad al inicio de los síntomas fue de 59.3 años (± 11.6 ; rango de 13-85 años); la edad media al diagnóstico fue de 66.6 años (± 9.6 ; rango 37-88 años); hubo 7.2 años de demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (rango 0-44 años). El diagnóstico inicial fue hecho en la Clínica Mayo en 77,2% de los casos, y en el resto de los casos el diagnóstico se hizo en otros lugares y confirmados en la Clínica Mayo.

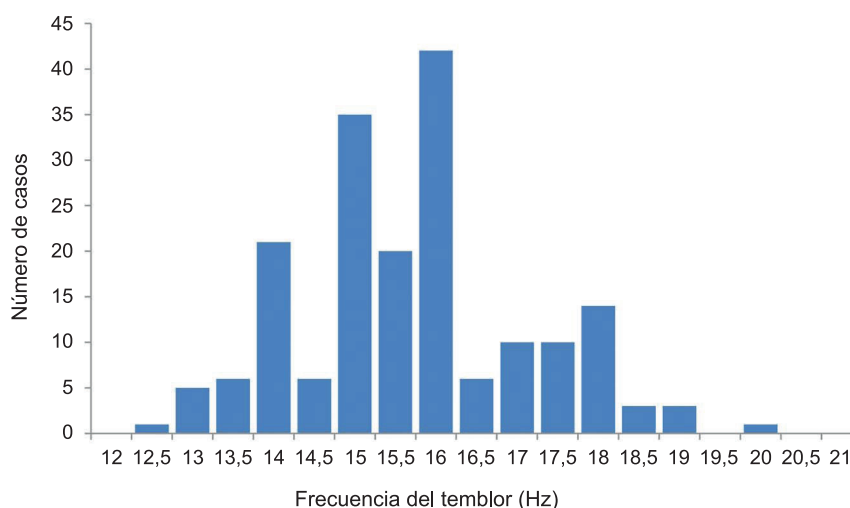
Clínica. Generalmente, los pacientes describieron sus síntomas en las piernas como temblores, sacudidas o estremecimiento. A veces estas descripciones fueron menos específicas, simplemente señalando como des-

equilibrio, inestabilidad, debilidad, “sensación extraña”, “piernas de gelatina”, opresión en piernas o dolor. Todos los 184 pacientes (100%) reportaron síntomas sólo cuando estaban parados y ausente mientras estaban sentados. En casi todos los casos, los síntomas mejoraban apoyándose en un objeto (144 pacientes de 146 a los que se le preguntó; 98,6%) o caminando (161 de 172 interrogados; 93,6%). La mayoría (111/184; 60,3%) informaron síntomas ortostáticos, tanto en sus piernas como brazos, mientras que en el resto se limitaba a las piernas e involucró la cabeza en un caso. Los síntomas de inicio se informaron con frecuencia como leves o intermitentes o con una latencia retrasada de hasta 1-2 minutos. Con el tiempo, muchos pacientes informaron que sus síntomas se hicieron más graves, desarrollándose inmediatamente al ponerse de pie. De los encuestados, o en los que se constató ($n = 155$), 91,0% informaron una progresión de sus síntomas. Sin embargo, esto fue habitualmente difícil de medir objetivamente en los registros de exámenes clínicos. Caídas se registraron en 32 de 133 casos (24,1%).

Las comorbilidades registradas fueron la hipertensión en 88 (47,8%), hiperlipidemia en 78 (42,4%), enfermedad de las arterias coronarias en 22 (12,0%), hipotiroidismo en 29 (15,8%), diabetes en 21 (11,4%), accidente cerebrovascular en 17 (9,2%), fibrilación auricular en 11 (6,0%) y la insuficiencia cardíaca en 6 (3,3%). El tabaquismo se documentó en 80/184 (43,5%) y 102/171 (59,6%) pacientes bebían alcohol regularmente. Se informó una respuesta del temblor al alcohol en 10 de los 23 pacientes (43,5%), donde esto fue documentado.

Electrofisiología. La frecuencia media de temblor en EMG registrada en las piernas fue de 15,7 Hz ($\pm 1,4$; mediana de 15,5 Hz; rango de 12,5 hasta 20 Hz), y agrupadas en un rango estrecho (rango intercuartil 15 a 16,5 Hz) (figura). Al apoyarse, un temblor de similar frecuencia fue registrado en los brazos, en 119/123 (96,7%), en quienes esto fue probado específicamente y disminuyó o fue abolido en las piernas. Al dejar de estar apoyado, un temblor de similar frecuencia fue registrado en las piernas una vez más y desapareció en los brazos. Sentado con las piernas extendidas, 16 pacientes (13,1% de los evaluados) demostraron un temblor postural en la pierna. La frecuencia de este temblor postural sentado de la pierna fue idéntico a la frecuencia del TO en 3 casos (15,16 y 16 Hz), y un TO armónico en 1 caso (9 Hz postural, 18 Hz ortostático) y no registrado específicamente en los restantes 12. Sesenta pacientes (32,7%) fueron sometidos a EEG, y 51 (27,7%) tenían registros de pie. Once (18,3%) demostraron un ritmo rápido en la línea media en reposo, y en 5 de estos casos la frecuencia de EEG se registró y se comparó con la frecuencia del TO (EEG/TO: 14/16; 14/14; 16/14,5; 20/20 y 20/17,5), con una frecuencia media de 16,8 Hz (rango de 14 a 20 Hz).

Figura Prevalencia de frecuencias de temblor ortostático registrados en 184 pacientes



Otro temblor. Otro temblor se documentó en 53 pacientes (28,8%). Un temblor postural de las extremidades superiores estando sentado se documentó en 42 (22,8%) pacientes, que clínicamente se parecía al TE y tenía una frecuencia sustancialmente más lenta que el TO. Uno de estos pacientes tenía temblor mandibular coexistente. De los restantes, 5 tenían temblor de reposo, 1 tenía temblor cefálico, 2 tenían temblor de escritura y 1 tenía un temblor funcional. Mioclono coexistente se registró en el laboratorio del movimiento en 3 casos (brazos y piernas, brazos, la mandíbula y la cara).

Otros antecedentes neurológicos. Otro trastorno neurológico se registró en 75 pacientes (40,8%). Más comúnmente, esta asociación incluyó una condición neurodegenerativa; parkinsonismo (10 pacientes) o enfermedad de Parkinson (6 pacientes) se encontró en 8,7% de la cohorte. Otros trastornos neurodegenerativos incluyeron demencia/deterioro cognitivo leve (5 pacientes), ataxia (2), trastorno mitocondrial (2), apraxia (1) y distonía (1). Otros trastornos neurológicos destacables incluyeron neuropatía periférica (11), síndrome del túnel carpiano (11), vértigo posicional benigno u otro vértigo (6), migraña (6), otro tipo de dolor de cabeza (5), epilepsia (5), síndrome de piernas inquietas (2), trastorno del sueño REM (2), hemorragia subaracnoidea o aneurisma (2) y meningioma (1). Excluyendo los trastornos neurológicos que pueden ser clasificados como neurodegenerativos (n = 28), 156 (84,8%) de los casos de TO no evolucionaron a un trastorno neurológico más severo.

Historia de familia. Se documentó una historia familiar de TO en 9 pacientes (4,9%), afectando al menos un pariente de primer grado en 8 de 9. Otros trastornos neurológicos se regis-

traron en un familiar de primer grado en 99 casos (53,3%). Hubo una historia familiar de un trastorno neurodegenerativo en 31 de 184 casos (16,8 %). En 20 (10,9%), se trataba de una condición parkinsoniana: la enfermedad de Parkinson (n = 17), parálisis supranuclear progresiva (n = 2) o parkinsonismo (n = 1). También se incluyó una historia familiar de demencia (n = 6) y esclerosis lateral amiotrófica (n = 2). Hubo historia de familiares con enfermedad cerebrovascular en 32 casos (17,4%). El temblor estuvo presente en un pariente de primer grado en 32 pacientes (17,4%) y fue probablemente TE en 22 pacientes (12,0%).

La respuesta a la medicación. Se documentaron respuestas a la medicación en 139 pacientes con TO (75,5%), con múltiples ensayos de medicamentos en 98 casos (53,3%) o una sola medicación en 45 (24,5%). Los restantes 41 pacientes (22,3%) tenían medicación indicada, pero no regresaron para el seguimiento. Un total de 46 diferentes medicamentos se administraron sobre 416 ensayos con medicación (tabla). Las subclases de medicamentos incluyeron benzodiazepinas (8 fármacos diferentes), anticonvulsivantes (11 medicamentos), β -bloqueantes (2 fármacos), fármacos antiparkinsonianos (5 fármacos), antiespasmódicos (3 fármacos), anticolinérgicos (3 fármacos), antidepresivos/ansiolíticos (10 fármacos) y otros (4 fármacos diferentes). De los 416 ensayos, 279 (67,1%) no produjeron ningún beneficio o no fueron tolerados, 68 (16,3%) tuvieron un beneficio leve, 43 (10,3%) tuvieron un beneficio moderado y 26 (6,3%) un marcado beneficio.

La clase más eficaz de medicación fue la benzodiazepina, y el clonazepam fue el más comúnmente prescrito de estos (124 de 151 ensayos con benzo-

Tabla Eficacia de los 46 medicamentos testeados en casos de TO, separados por clase de medicación

Medicación	Núm. casos tratados	Ninguno	Leve	Moderado	Marcado	Al menos beneficio leve (%)
Benzodiazepinas						
Clonazepam (%)	124	53(42,7)	30(24,2)	22(17,7)	19(15,3)	71/124 (57,3)
Diazepam	9	4	3	0	2	5/9
Lorazepam	6	3	2	1	0	3/6
Clorazepato	5	2	1	0	2	3/5
Alprazolam	5	3	1	1	0	2/5
Bromazepam	1	0	0	1	0	1/1
Clordiazepóxido	1	1	0	0	0	0/1
Prazepam	1	1	0	0	0	0/1
Todas las benzodiazepinas	152	64	37	25	23	85/152 (55,9)
Anticonvulsivantes						
Gabapentín	45	29	8	6	1	15/45 (33,2)
Valproato	37	30	0	7	0	7/37 (18,9)
Primidona	31	24	4	3	0	7/31 (22,6)
Topiramato	6	5	1	0	0	1/6
Pregabalina	4	2	1	0	1	2/4
Carbamazepina	5	4	1	0	0	1/5
Levetiracetam	3	2	1	0	0	1/3
Fenitoína	2	2	0	0	0	0/2
Lamotrigina	1	1	0	0	0	0/1
Tiagabina	1	1	0	0	0	0/1
Fenobarbital	1	1	0	0	0	0/1
Todos los anticonvulsivantes	136	101	16	16	2	34/136 (25,0)
β-bloqueantes						
Propranolol	38	27	7	3	1	11/38 (28,9)
Nadolol	3	1	2	0	0	2/3
β-bloqueante	1	1	0	0	0	0/1
Todos los β-bloqueantes	42	29	9	3	1	13/42 (31,0)
Antiparkinsonianos						
Carbidopa-Levodopa	33	32	1	0	0	1/33 (3,0)
Pramipexole	12	10	1	1	0	2/12
Seleginina	4	3	1	0	0	1/4
Tolcapone	1	1	0	0	0	0/1
Pergolide	1	0	1	0	0	1/1
Todos los antiparkinsonianos	51	46	4	1	0	5/51 (11,1)
Antiespasmódicos						
Baclofeno VO	8	7	1	0	0	1/8
Baclofeno intratecal	2	2	0	0	0	0/2
Metocarbamol	1	0	1	0	0	1/1
Todos antiespasmódicos	11	9	2	0	0	2/11 (18,2)
Anticolinérgicos						
Trihexifenidilo	7	6	0	1	0	1/7
Benzotropina	1	1	0	0	0	0/1
Etopropazina	1	1	0	0	0	0/1
Todos anticolinérgicos	9	8	0	1	0	1/9 (11,1)
Antidepresivos/ansiolíticos						
Mirtazapina	3	3	0	0	0	0/3
Amitriptilina	3	3	0	0	0	0/3
Nortriptilina	2	2	0	0	0	0/2

Continúa

Tabla Continúa

Medicación	Num. casos tratados	Ninguno	Leve	Moderado	Marcado	Al menos beneficio leve (%)
Paroxetina	2	2	0	0	0	0/2
Sertralina	2	2	0	0	0	0/2
Venlafaxina	1	1	0	0	0	0/1
Bupropión	1	1	0	0	0	0/1
Buspirona	1	1	0	0	0	0/1
Fluoxetina	1	1	0	0	0	0/1
Etoiperidona	1	1	0	0	0	0/1
Todos los antidepresivos/ansiolíticos	17	17	0	0	0	0/17 (0)
Otros						
Acetazolamida	3	2	0	1	0	1/3
Pentoxifilina	1	1	0	0	0	0/1
Metazolamida	1	1	0	0	0	0/1
Verapamilo	1	1	0	0	0	0/1

El porcentaje de éxitos estuvo calculado para las clases mayores de drogas y para las drogas individuales con más de 30 pacientes tratados.

diacepinas). Más de la mitad (55,9%) informaron al menos un beneficio leve con las benzodicepinas, ligeramente mayor para el clonazepam (57,3%). Un tercio (33,1%) de los pacientes tratados con clonazepam reportaron al menos moderado beneficio, y el 15,3% reportaron un beneficio marcado. Los beta bloqueantes estuvieron representados principalmente por propranolol (38 de 42 casos tratados con beta bloqueantes); se beneficiaron 28,9% (11/38) de los pacientes, pero sólo el 10% experimentó un beneficio moderado o marcado. Los anticonvulsivos fueron la siguiente clase de fármacos más eficaces, con un 25% (34/136) que reportaron al menos un leve beneficio. Estas respuestas fueron obtenidas por el uso de gabapentín, que produjo una leve mejoría a moderada en el 33,3% (15/45); el valproato produjo un beneficio moderado en el 18,9% (7/37) y primidona fue levemente eficaz en el 22,6%. La carbidopa-levodopa fue la medicación antiparkinsoniana más comúnmente prescrita (33 de 51), pero casi con eficacia nula, con un beneficio leve en sólo un caso (1/33; 3,0%). Treinta medicamentos fueron administrados a 3 o menos pacientes, así que no fue posible extraer conclusiones significativas adicionales. Sin embargo, ninguno de los fármacos de la clase antidepresivo/ansiolítico fue beneficioso, y el resto de las drogas fueron ineficaces o levemente beneficiosas en una pequeña minoría de los casos.

La capacidad de respuesta reportada de clonazepam fue disminuyendo con el tiempo, con un 39/71 (54,9%) intentando con otro medicamento. En los casos en que los pacientes no respondieron al clonazepam o fueron perdiendo el beneficio, sólo 16 pacientes recibieron algún beneficio con las posteriores drogas: gabapentín (1 marcado, 3 moderado), ácido valproico (4 moderado), propranolol (3 leve, 1 moderado), pramipexol (1 moderado, 1 leve), bromazepam (1 moderado), primidona (1 leve), carbidopa/levodopa (1 leve) y pregabalina (1 leve).

La estimulación cerebral profunda (ECP) fue considerada en 6 casos y 3 de estos casos fueron sometidos a ECP. Dos casos fueron sometidos a ECP del núcleo talámico ventral intermedio bilateral en la Clínica Mayo, y reportaron una buena respuesta inmediatamente después de la operación, con mejoría estando de pie y reducción de la severidad del TO a los 3 años de seguimiento. Uno de los 2 casos tuvo una reducción de la respuesta a los 3 años debido al agotamiento de la batería, que mejoró tras la sustitución de la batería. El tercer caso fue sometido a la cirugía de ECP en otra institución, con un implante unilateral guiado a un blanco desconocido, el cual reportó la falta de mejoría del TO, complicado por la persistencia de parestesias en el lado derecho.

Imágenes. De 135 pacientes que se realizaron resonancia magnética cerebral o tomografía computarizada, 54 (40,0%) fueron normales o tenían atrofia esperable para la edad, y 30 (22,2%) tenían enfermedad inespecífica de pequeños vasos. Del resto, 14 (10,4%) tenían infartos cerebrales/lacunares, 6 (4,4%) tenían extensa leucoaraiosis, 3 (2,2%) tenían atrofia y leucoaraiosis prominente relacionada con la edad y 8 (5,9%) tenía leucoaraiosis pontina. Cuatro (3,0%) pacientes tenían tumores: 3 meningiomas (ángulo pontocerebeloso, paraselar derecho, tentorial derecho) y 1 quiste en línea media con efecto de masa en el cerebelo inferior.

DISCUSIÓN El tamaño de esta cohorte se benefició por el reconocimiento del TO en la Clínica Mayo tan temprano como en 1976, previo al primer reporte publicado en 1984.¹ La mayoría de nuestros casos de TO fueron casos aislados y no evolucionaron a un trastorno neurológico más severo.

Más de una quinta parte de nuestros pacientes tenían un temblor coexistente clínicamente similar al TE y el 12% tenían antecedentes familiares de TE.

Estudios previos también han sugerido una mayor incidencia de TE en pacientes con TO y sus familias.^{6,7} Sin embargo, la relación de TO y TE es controvertida.⁶⁻⁸ El TE es clínicamente y electrofisiológicamente distinto del TO, y los medicamentos utilizados para tratar el TE no benefician de forma consistente al TO. Las excepciones son la capacidad de respuesta de alcohol del TO en aproximadamente la mitad de nuestros casos, y la respuesta parcial a β -bloqueantes en casi un tercio. El TO es infrecuente y, sin embargo, alrededor del 5% de nuestros pacientes con TO tenía antecedentes familiares de TO, lo que sugiere una contribución genética única en algunos pacientes con TO. Por lo tanto, a pesar de un solapamiento entre el TE y TO, estos aparentan ser condiciones distintas.

Hubo una asociación de 8,7% mayor de lo esperado con parkinsonismo, y antecedentes familiares de Parkinson en el 10,9%. La baja frecuencia de otros trastornos neurológicos en esta cohorte podría representar asociaciones casuales. En comparación con la enfermedad de Parkinson, el TO tiene un predominio femenino, documentado en nuestra serie y en otras.^{5,9,10} Aunque los estudios del transportador de dopamina no se llevaron a cabo en ninguno de nuestros casos, un déficit de dopamina es poco probable que sea significativo,¹¹ dado la falta casi general de la respuesta a la levodopa u otros medicamentos dopaminérgicos en nuestra cohorte.

Aunque la mayoría de los pacientes desarrollaron los primeros síntomas de TO alrededor de 60 años de edad, la edad de inicio fue amplia, desde 13 a 85 años. Por lo tanto, la sospecha de este trastorno debe ser tenida en cuenta a lo largo de un amplio espectro etario. La variedad de comorbilidades médicas documentadas en nuestra serie podría explicarse por las condiciones médicas esperables en grupos de edad.

Casi una cuarta parte de los pacientes reportaron caídas, que es similar o superior a otros estudios,^{5,10} pero la frecuencia y circunstancias de las caídas no fueron registradas. Aunque las caídas podrían haber sido secundarias al TO, podrían estar en relación con la inestabilidad vinculada a la medicación (especialmente las benzodiazepinas) en conjunto con un trastorno de la marcha coexistente (tal vez relacionado con la edad).

El diagnóstico se retrasó típicamente por muchos años, lo que pone de manifiesto la dificultad para arribar al diagnóstico. Esto podría ser atribuible al uso de descripciones no relacionadas con temblor por parte de los pacientes, y por otra parte el temblor del TO (alta frecuencia y baja amplitud) puede ser difícil de visualizar. Un alto nivel de sospecha es necesario para el diagnóstico del TO. Las quejas de temblor en las piernas activadas al incorporarse, debilidad ortostática de las piernas, y desequilibrio sin causa aparente merecen considerar el TO. Características adicionales que sugieren esta condición incluyen la mejoría al caminar (que

no se esperaría en casos de simple desequilibrio), la mejoría al inclinarse y la transmisión del temblor a los brazos al inclinarse. Si se sospecha, el médico debe palpar o auscultar los muslos, mientras se está de pie. Las pruebas electrofisiológicas se realizan fácilmente en laboratorios de EMG de rutina, y es patognomónico del TO, distinguiendo el TO del mioclono ortostático¹² y las sacudidas de las piernas de origen funcional.¹³

La electrofisiología en esta serie de casos confirmó de forma constante en el TO un temblor de alta frecuencia (media 15,6 Hz) según lo reportado por otros. El histograma de frecuencias de temblor que se muestra en la figura revela una distribución bastante normal, extendiéndose hasta 20 Hz, el cual está más allá del límite superior del rango estipulado de TO por las Guías de Consenso de TO de 18 Hz.³ Otros han informado frecuencias tan altas como 23 Hz.⁵ La distribución normal de temblor en el límite inferior que se muestran en la figura plantean la pregunta de si las variantes más lentas de TO son parte de un espectro del TO. En este estudio, se excluyeron las frecuencias por debajo de 12 Hz para cumplir con las directrices del consenso.

El TO fue reconocido por primera vez en nuestra institución por el Dr. Frank Sharbrough, un especialista en EEG. Por lo tanto, muchos de los primeros pacientes con TO fueron sometidos a registros de EEG. Un subgrupo (18,3%) de los pacientes con TO se halló que tenían actividad rápida en la línea media asociada en el EEG al ponerse de pie, tal como fue informado brevemente con anterioridad, con frecuencias similares a las frecuencias de temblor en las extremidades inferiores.^{2,4} Esto sugiere la posibilidad de un origen cortical del temblor, aunque hasta la fecha no se ha excluido un artificio.

Imágenes estructurales cerebrales fueron prácticamente normales o reflejaban patologías relacionadas con la edad, probablemente incidentales en la gran mayoría de los casos. Una proporción menor de pacientes tenían extensa leucoaraiosis o atrofia difusa más pronunciada y algunos otros tenían otras lesiones, que son probablemente hallazgos de fondo en una población normal. Gerschlagger et al⁹ han sugerido un modelo de doble lesión donde múltiples lesiones, en los ganglios basales y la protuberancia por ejemplo, se acoplan acumulativamente para manifestarse como TO. Sin embargo, nuestros hallazgos imagenológicos no parecen mostrar una localización constante de las lesiones.

Una mirada de medicamentos se administró a nuestros pacientes con TO, la mayoría con mínima o ninguna mejoría. En particular, las benzodiazepinas (principalmente clonazepam) se destacó por ser la más eficaz: alrededor de un tercio de los pacientes tratados informaron una mejoría moderada o notable. Los siguientes más eficaces fueron el gabapentín, el valproato, la primidona y el pro-

pranolol. Los fármacos restantes enumerados en la tabla no fueron más que mínimamente eficaces, aunque algunos fueron administrados a no más de unos pocos pacientes. El uso de benzodiazepinas a menudo fue limitado por los efectos secundarios, incluyendo desequilibrio, sedación o deterioro cognitivo. Esta clase de medicamentos constituye a menudo un desafío para su uso en los adultos mayores. Adicionalmente, el beneficio de clonazepam parece disminuir con el tiempo, y se obtuvo un éxito limitado con ensayos de medicamentos posteriores.

La estimulación talámica bilateral cerebral profunda resultó en un buen alivio de los síntomas en 2 de nuestros pacientes con TO. El fracaso informado en el tercer paciente pudo relacionarse con la ECP unilateral o un blanco mal seleccionado, aunque los detalles fueron limitados, ya que la cirugía se realizó en otra institución. Esto sugiere que la estimulación cerebral talámica bilateral podría ser una opción de tratamiento prometedora, aunque la experiencia publicada con ECP para el TO es demasiado limitada en la actualidad para establecer conclusiones definitivas.^{9,14,15}

Reconocemos que nuestra práctica incluye derivaciones terciarias y cuaternarias, que pueden tener un sesgo en nuestras muestras. Sin embargo, más de tres cuartas partes de los casos fueron diagnosticados por primera vez en nuestra institución, y el gran conjunto de datos uniformes apoyan la fuerza de nuestros hallazgos. Esto también sugiere además que el trastorno era poco reconocido. El resto de los casos diagnosticados por fuera y referidos para una segunda opinión pueden haber sido más resistentes a los tratamientos medicamentosos.

El TO es un trastorno que afecta predominantemente a mujeres adultas mayores, y se debe sospechar clínicamente en pacientes con cualquier dificultad de la marcha inducida por el ortostatismo. El diagnóstico se confirma de forma fiable por el registro de EMG de superficie. El trastorno tiene una progresión limitada, en ocasiones asociado a caídas, que pueden tener otras contribuciones (por ejemplo, medicamentos, desequilibrio relacionado con la edad). El TO no parece evolucionar hacia un desorden neurológico más severo que afecte otros circuitos cerebrales. El medicamento con más probabilidades de proporcionar un éxito terapéutico es la benzodiazepina, seguido de β -bloqueantes y anticonvulsivos, pero el efecto a menudo disminuye con el tiempo. La ECP podría ser una opción terapéutica prometedora. Estudios adicionales son necesarios para entender la etiología y la fisiopatología, así como mejores medidas objetivas para la cuantificación del TO, con el fin de llegar a mejores terapias para estos pacientes.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Dr. Hassan: adquisición de datos, análisis e interpretación, revisión crítica del manuscrito de contenido intelectual importante. Dr. Ahlskog: concepto y diseño del estudio, revisión crítica del manuscrito de contenido intelectual importante y la supervisión del estudio. Dr. Matsumoto: adquisición de datos, revisión crítica del manuscrito

de contenido intelectual importante. JM Milber: adquisición de datos, análisis e interpretación. Dr. Bower: adquisición de datos, revisión crítica del manuscrito de contenido intelectual importante. Dr. Wilkinson: adquisición de datos, análisis e interpretación, revisión crítica del manuscrito de contenido intelectual importante y supervisión del estudio.

RECONOCIMIENTO

Los autores agradecen a Jean Bartel del laboratorio de trastornos del movimiento de la Clínica Mayo por la asistencia con los estudios electrofisiológicos.

FINANCIACIÓN DE ESTUDIO

Se informó que no hubo financiación específica.

DECLARACIONES

Los autores informan no tener declaraciones relevantes al manuscrito. Ir Neurology.org para declaraciones completas.

Recibido el 5 de mayo de 2015. Aceptado en su formato final el 7 de octubre de 2015.

BIBLIOGRAFIA

1. Heilman KM. Orthostatic tremor. *Arch Neurol* 1984;41: 880–881.
2. Veilleux MS, Kelly JJ, Westmoreland BF, Daube JR. Shaky-legs syndrome. *J Clin Neurophysiol* 1987;4: 304–305.
3. 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):2–23.
4. McManis PG, Sharbrough FW. Orthostatic tremor: clinical and electrophysiologic characteristics. *Muscle Nerve* 1993;16:1254–1260.
5. Piboolnurak P, Yu QP, Pullman SL. Clinical and neurophysiologic spectrum of orthostatic tremor: case series of 26 subjects. *Mov Disord* 2005;20:1455–1461.
6. FitzGerald PM, Jankovic J. Orthostatic tremor: an association with essential tremor. *Mov Disord* 1991;6: 60–64.
7. Papa SM, Gershanik OS. Orthostatic tremor: an essential tremor variant? *Mov Disord* 1988;3:97–108.
8. Wee AS, Subramony SH, Currier RD. “Orthostatic tremor” in familial-essential tremor. *Neurology* 1986;36: 1241–1245.
9. Gerschlagel W, Munchau A, Katzenschlager R, et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. *Mov Disord* 2004;19: 788–795.
10. Ganos C, Maugest L, Apartis E, et al. The long-term outcome of orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Epub 2015 Mar 13.
11. Katzenschlager R, Costa D, Gerschlagel W, et al. [123I]-FP-CIT-SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. *Ann Neurol* 2003;53:489–496.
12. Glass GA, Ahlskog JE, Matsumoto JY. Orthostatic myoclonus: a contributor to gait decline in selected elderly. *Neurology* 2007;68:1826–1830.
13. van Gerpen JA. A retrospective study of the clinical and electrophysiologic characteristics of 32 patients with orthostatic myoclonus. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20:889–893.
14. Lyons MK, Behbahani M, Boucher OK, Caviness JN, Evidente VG. Orthostatic tremor responds to bilateral thalamic deep brain stimulation. *Tremor Other Hyperkines* 2012;2.
15. Espay AJ, Duker AP, Chen R, et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus in medically refractory orthostatic tremor: preliminary observations. *Mov Disord* 2008;23:2357–2362.