

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Prevalencia de migraña en los pacientes con síndrome de
piernas inquietas atendidos en una unidad de sueño**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristian Manuel Sánchez Barros

Directora

María Luz Cuadrado Pérez

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**PREVALENCIA DE MIGRAÑA EN LOS PACIENTES CON
SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS ATENDIDOS EN
UNA UNIDAD DE SUEÑO**

TESIS DOCTORAL

Cristian Manuel Sánchez Barros

DIRECTORA

María Luz Cuadrado Pérez

A ustedes, mis pacientes

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a todas las personas que con su ayuda y apoyo incondicional han hecho posible la realización de este trabajo. A la doctora Marta Fernández Matarrubia, por su gran esfuerzo, aporte, dedicación y esmero en todo momento. A mi directora de tesis, la profesora María Luz Cuadrado Pérez, por sus conocimientos, maestría en la dirección, inestimable persistencia y paciencia. A los doctores Francisco Javier Martínez Orozco y María Isabel Villalibre Valderrey, por sus enseñanzas, conocimientos científicos y fundamental contribución en este proyecto. Al profesor Jesús Porta Etessam, por su docencia incesante, vitales aportaciones y gran experiencia. A la doctora Cristina Fernández Pérez, por su intervención y sus orientaciones desde una perspectiva metodológica, que fueron muy importantes en la ejecución de este trabajo. A mi compañera, la doctora Belén Ramírez Nicolás, por su ayuda y colaboración.

A todos los pacientes que participaron en este trabajo con el objetivo de contribuir de forma desinteresada a la ciencia y, al mismo tiempo, aumentar nuestros conocimientos.

A todo el personal de los servicios de Neurofisiología Clínica y de Neurología del Hospital Clínico San Carlos, que han sido parte de mi proceso de formación como especialista en Neurofisiología Clínica. A mis compañeros de residencia, por todos los momentos vividos durante esos cuatro años.

A mis padres, por estar siempre conmigo, apoyarme en todas mis decisiones y ser el pilar fundamental de todo lo que soy. También a mi hermana y sobrinos, por su afecto y cariño permanente, y a Luisa Fernanda, por su amor incondicional, apoyo, paciencia y estímulo en todo momento, porque sin ellos no hubiera sido posible realizar esta tesis.

A mis colegas y amigos, a todos, muchísimas gracias.

RESUMEN

Introducción: La migraña y el síndrome de piernas inquietas (SPI) son dos trastornos neurológicos frecuentes en la población, que afectan a la calidad de vida de los pacientes y que pueden tener importantes repercusiones laborales y sociales. En varios estudios recientes se han analizado grupos de pacientes con migraña y se han encontrado evidencias de una posible asociación entre la migraña y el SPI. Nuestro trabajo es el primer estudio de casos y controles realizado sobre este tema en una muestra de pacientes con SPI.

Objetivos: Evaluar y comparar la prevalencia de migraña en pacientes con SPI y en controles emparejados, y analizar la relación de la presencia de migraña con la gravedad del SPI, los trastornos del sueño asociados al SPI, los niveles de ansiedad y depresión y el uso de agonistas dopaminérgicos para el tratamiento del SPI.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles con 47 pacientes diagnosticados de SPI (27 mujeres y 20 hombres, con edades comprendidas entre los 28 y los 65 años) y 47 controles emparejados por sexo y edad. Se utilizaron cuestionarios validados para investigar la presencia de migraña, los niveles de ansiedad y depresión (Escala de Autoevaluación de Zung de Ansiedad y Depresión), la calidad del sueño (Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh) y la gravedad del SPI (Escala Internacional del SPI).

Resultados: Los pacientes con SPI tenían mayor prevalencia de migraña que los controles sin SPI (53,2% vs. 25,5%, $P = 0,005$, con una *odds ratio* (OR) de 1,3 [$P = 0,019$]; OR ajustada: 3,8. [$P = 0,03$]). No se encontraron asociaciones significativas entre el SPI y la migraña activa con aura o la migraña inactiva (sin episodios en el año previo). Sin embargo, la migraña activa sin aura fue más frecuente en los pacientes con SPI que en los controles (40,4% vs. 12,8%, $P = 0,001$; OR: 1,5 [$P = 0,001$]; OR ajustada: 2,7 [$P = 0,04$]). Dentro del grupo de SPI, los pacientes con migraña activa o inactiva tenían peor calidad de sueño que los pacientes sin

migraña (Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh >5: 100% vs. 80,9%, $P = 0,038$), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la gravedad del SPI, los niveles de ansiedad y depresión, el uso de agonistas dopaminérgicos o el índice de masa corporal.

Conclusiones: Nuestros datos apoyan a la existencia de una comorbilidad entre el SPI y la migraña, y en particular para la migraña activa sin aura. La asociación de ambos trastornos sugiere que pueden existir mecanismos fisiopatológicos comunes, como la presencia de un desequilibrio dopaminérgico a nivel del sistema nervioso central. Los pacientes con SPI y migraña tienen peor calidad de sueño que los pacientes con SPI sin migraña. La correcta identificación de ambos trastornos permitiría optimizar el tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: Síndrome de piernas inquietas; migraña; estudio de casos y controles; calidad de sueño.

ABSTRACT

Introduction: Migraine and rest legs syndrome (RLS) are two common neurological disorders that affect patients' quality of life and may have major occupational and social repercussions. Recent studies have examined groups of patients with migraine and have found evidence of a possible association between migraine and RLS. Our work is the first case-control study on this subject performed in a RLS population.

Objectives: To assess and compare the prevalence of migraine in patients with RLS and matched controls, and also to determine whether the presence of migraine in these patients has any relationship with the severity of RLS, the quality of sleep, the presence of anxiety-depressive disorders, the body mass index (BMI), and the use of dopamine agonists for the treatment of RLS.

Methods: A case-control study was conducted in 47 RLS patients (27 women and 20 men aged between 28 and 65 years) and 47 age- and sex-matched controls. Validated questionnaires were used to investigate the presence of migraine, anxiety, and depression (Zung Self-Rating Anxiety and Depression scales), sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index), and RLS severity (International RLS scale).

Results: RLS patients had higher lifetime prevalence of migraine than non-RLS controls (53.2% vs. 25.5%, $P = 0.005$; matched odds ratio (OR) 1.3 [$P = 0.019$]; adjusted OR 3.8 [$P = 0.03$]). No significant associations were found between RLS and active migraine with aura or inactive migraine (no episodes in the previous year). However, active migraine without aura was significantly more prevalent in patients with RLS than in controls (40.4% vs. 12.8%, $P = 0.001$; matched OR 1.5 [$P = 0.001$]; adjusted OR 2.7 [$P = 0.04$]). Within the RLS group, patients with active or inactive migraine had worse quality of sleep than those without migraine (Pittsburgh Sleep Quality Index >5 : 100% vs. 80.9%, $P = 0.038$) but did not differ in terms of RLS severity, anxiety and depression, use of dopaminergic agonists and body mass index.

Conclusions: Our data support the existence of a relationship between migraine and RLS, in particular with active migraine without aura. The association of both disorders suggests common pathophysiological mechanisms, such as the presence of an imbalance in the dopaminergic central system. RLS patients with migraine have worse quality of sleep than RLS patients without migraine. A correct identification of both disorders would enable treatment to be optimized in these patients.

Keywords: Restless legs syndrome; migraine; case-control studies; sleep quality.

ABREVIATURAS

AINE:	Antinflamatorios No Esteroideos
AMPP:	<i>American Migraine Prevention and Prevalence Study</i>
AMS-I y II:	<i>American Migraine Study I y II</i>
ANOVA:	Análisis de la Varianza
AR:	Artritis Reumatoide
ATP:	Adenosín Trisfosfato
BMI:	<i>Body Mass Index</i>
CATI:	<i>Computer Asisted Telephone Interview</i>
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CGRP:	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CPAP:	Presión Positiva Continua en la vía Aérea
DAT:	Transportador de Dopamina de la superficie celular
DCP:	Depresión Cortical Propagada
DE:	Desviación Estándar
EEG:	Electroencefalograma
EKG:	Electrocardiograma
EMG:	Electromiograma
EMT:	Estimulación Magnética Transcraneal

EOG:	Electrooculograma
EURLESSG:	<i>European Restless Legs Syndrome Study Group</i>
F:	Femenino
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
¹⁸ F-DOPA:	18-Fluorodopa
IA:	Índice de Apneas
IAH:	Índice de Apneas e Hipopneas
IBZM	Radiofármaco 123-iodobenzamida
IC 95%:	Intervalo de Confianza al 95%
ICHD-II:	<i>International Classification of Headache Disorders, second edition</i>
ICHD-3:	<i>International Classification of Headache Disorders, third edition</i>
IHS:	<i>International Headache Society</i>
IMC:	Índice de Masa Corporal
IRLS:	<i>International Restless Legs Syndrome Rating Scale</i>
IRLSSG:	<i>International Restless Legs Study Group</i>
IRMf:	Imagen por Resonancia Magnética funcional
LCR:	Líquido Cefalorraquídeo
M:	Masculino
MPP:	Movimientos Periódicos de las Piernas
MPPS:	Movimientos Periódicos de las Piernas durante el Sueño

MPPV:	Movimientos Periódicos de las Piernas durante la Vigilia
MSIT:	Test de Inmovilización Sugerida Múltiple
NIH:	<i>National Institutes of Health</i>
NMDA:	N-Metil-D-Aspartato
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PET:	Tomografía de Emisión de Positrones
PSG:	Polisomnografía
PSQI:	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
REM:	<i>Rapid Eye Movement sleep</i>
RLS:	<i>Restless Legs Syndrome</i>
RM:	Resonancia Magnética
RR:	Riesgo Relativo
SAHS:	Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño
SIT:	<i>Suggested Immobilization Test</i>
SNC:	Sistema Nervioso Central
SPECT:	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único
SPI:	Síndrome de Piernas Inquietas
SPSS:	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSC:	Síndromes de Sensibilidad Central
TDAH:	Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad

ZUNG A: Escala de ZUNG para valorar Ansiedad

ZUNG D: Escala de ZUNG para valorar Depresión

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS	2
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.....	3
1.3 FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS	4
1.4 GENÉTICA EN EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS	9
1.5 DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	10
1.5.1 Criterios diagnósticos	10
1.5.2 Polisomnografía.....	12
1.5.3 Prueba de inmovilización sugerida.....	13
1.5.4 Prueba de inmovilización sugerida múltiple	14
1.6 COMORBILIDAD DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS	14
1.6.1 Insomnio.....	14
1.6.2 Trastornos de ansiedad y depresión	15
1.6.3 Enfermedad cardiovascular	15
1.6.4 Dolor	16
1.6.5 Polineuropatía.....	16
1.6.6 Trastorno de dolor somatomorfo	16
1.6.7 Artritis reumatoide.....	17
1.6.8 Fibromialgia	17
1.6.9 Otras enfermedades asociadas.....	17
1.7 SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS SECUNDARIO	18
1.8 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.....	19
1.9 LA MIGRAÑA Y LOS SUBTIPOS DE MIGRAÑA	21
1.10 EPIDEMIOLOGÍA DE LA MIGRAÑA	22
1.11 FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA	24
1.11.1 Hiperexcitabilidad cortical	25
1.11.2 Depresión cortical propagada y sistema trigeminovascular.....	26
1.11.3 Generador en el tronco cerebral	28

1.11.4	Sistema dopaminérgico en la migraña	29
1.12	GENÉTICA DE LA MIGRAÑA	29
1.13	DIAGNÓSTICO DE LA MIGRAÑA	30
1.14	TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA	32
1.14.1	Tratamiento agudo o sintomático	32
1.14.2	Tratamiento preventivo	33
1.15	COMORBILIDAD DE LA MIGRAÑA	34
1.16	SINDROMES DE SENSIBILIDAD CENTRAL	35
1.17	COMORBILIDAD ENTRE LA MIGRAÑA Y EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS	37
2.	JUSTIFICACIÓN	40
3.	HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	42
4.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	44
4.1	OBJETIVO PRIMARIO	45
4.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	45
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	46
5.1	TIPO DE INVESTIGACION Y DISEÑO DEL ESTUDIO	47
5.2.	GRUPOS DE ESTUDIO	47
5.2.1	Casos	47
5.2.2	Controles	48
5.3	VARIABLES DE EVALUACIÓN	49
5.3.1	Variable principal (variable dependiente)	49
5.3.2	Variables demográficas	49
5.3.3	Variables clínicas relevantes	49
5.4	PROTOCOLO Y RECOGIDA DE DATOS	50
5.4.1	Protocolo y fases del estudio	50
5.4.2	Detección de migraña mediante cuestionario telefónico	53
5.4.3	Evaluación de la gravedad del síndrome de piernas inquietas	54
5.4.4	Evaluación de la calidad del sueño	54
5.4.5	Evaluación de los niveles de ansiedad y depresión	55
5.5	PROCESAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56
5.6	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	56

6. RESULTADOS	58
6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS CASOS Y LOS CONTROLES.....	59
6.2 GRAVEDAD DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS Y TRASTORNOS ASOCIADOS	61
6.3 COMPARACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS RELEVANTES ENTRE CASOS Y CONTROLES	62
6.4 PREVALENCIA DE MIGRAÑA EN LOS CASOS Y EN LOS CONTROLES.....	64
6.5 PRESENCIA DE MIGRAÑA Y OTRAS VARIABLES CLÍNICAS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS	67
7. DISCUSIÓN	69
7.1 COMORBILIDAD ENTRE EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS Y LA MIGRAÑA	70
7.2 PRESENCIA DE MIGRAÑA Y OTROS FACTORES EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.....	71
7.3 POSIBLES CONEXIONES FISIOPATOLÓGICAS ENTRE LA MIGRAÑA Y EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.....	72
7.3.1 Desequilibrio dopaminérgico y alteración del metabolismo del hierro	72
7.3.2 Trastornos del sueño	74
7.3.3 Base genética.....	77
7.4 APORTACIONES DEL ESTUDIO.....	78
7.5 POSIBLES IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	79
7.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS.....	79
8. CONCLUSIONES	81
9. BIBLIOGRAFÍA	83
10. ANEXOS	103

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno crónico sensitivo y motor caracterizado por una sensación desagradable de malestar o dolor en las extremidades, principalmente en las piernas, que coincide con el reposo o inactividad (estar sentado o tumbado) y con el momento de irse a la cama. Estos síntomas provocan una necesidad irresistible de mover o estirar las extremidades, lo cual proporciona un alivio temporal, si bien los síntomas reaparecen inmediatamente al cesar el movimiento. Los síntomas del SPI pueden causar en el paciente una gran angustia y afectan a la conciliación del sueño (Benes *et al*, 2007).

Este trastorno fue identificado en el siglo XVII por Thomas Willis (Willis, 1685), médico inglés que sobresale en la historia por su descripción de las anastomosis arteriales de la base del cráneo conocidas como polígono de Willis. También fue él quien describió los primeros casos de SPI. En aquella época, la mayoría de las actividades terapéuticas de los médicos se resumían en la práctica de sangrías, por lo que no sería de extrañar que aparecieran casos de SPI inducidos por ferropenia. A pesar de su gran popularidad, la descripción de Willis quedó olvidada casi 300 años. En 1945, el neurólogo sueco Karl-Axel Ekbom publicó una serie de casos y denominó este trastorno con el término *restless legs* (piernas inquietas), término con el que hoy se conoce el síndrome en la literatura internacional. Como reconocimiento a su gran aportación, el SPI también ha recibido el nombre de síndrome de Ekbom. En años recientes el *International Restless Legs Study Group* (IRLSSG) ha adoptado el nombre de enfermedad de Willis-Ekbom, en reconocimiento conjunto a la descripción de Ekbom y a la descripción inicial del médico británico.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

En la literatura, los datos sobre prevalencia del SPI han sido controvertidos (Salas *et al*, 2010). No obstante, desde que existen los criterios diagnósticos elaborados por el IRLSSG en 1995, los estudios epidemiológicos han mejorado su metodología y las tasas de prevalencia se están definiendo de manera más precisa (Villalibre-Valderrey y Martínez-Orozco, 2009).

La prevalencia estimada del SPI se sitúa entre el 2,4% y el 10,8% en Europa y los Estados Unidos (García-Borreguero *et al*, 2014). Un estudio epidemiológico realizado en la población general de España estimó que la prevalencia del SPI era de alrededor del 4,6% en nuestro país (Nomura *et al*, 2008). La prevalencia en países occidentales es del 5% al 10%, y del 0,6% al 3,9% en países asiáticos (Chen *et al*, 2012). En Asia del Este y América del Sur se encuentran tasas de prevalencia mucho más bajas, con valores en torno al 1,8% en Japón, 1,6% en Taiwán, 1,1% en Corea y 2% en poblaciones nativas de América del Sur. Estas tasas de prevalencia varían no solo entre países, sino también entre distintas regiones dentro de cada país, incluso cuando se emplean los mismos criterios diagnósticos. Tal vez estas diferencias puedan justificarse por los diferentes procedimientos de evaluación utilizados (correo, entrevistas personales, etc.), las diferentes poblaciones de estudio, así como la edad y el sexo (García-Borreguero *et al*, 2014).

En un estudio poblacional realizado por Berger *et al* (2004) en el nordeste de Alemania se analizó la presencia de SPI en una muestra de 4.107 individuos con edades comprendidas entre los 20 y 79 años. En este trabajo se estimó una prevalencia del 10,6% y se observó que el SPI era dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Un estudio realizado en seis países de Europa (Alemania, Dinamarca, Irlanda, Holanda, España y el Reino Unido) puso de manifiesto las dificultades de detección del SPI en los estudios poblacionales. Este trabajo se llevó a cabo en dos fases: en una primera fase se seleccionaron los sujetos a través de una entrevista telefónica, y en una segunda se evaluaron los individuos preseleccionados en la primera fase por parte de un médico con experiencia en el diagnóstico de SPI. En la entrevista telefónica, un 7,6% de

los sujetos encuestados cumplían criterios diagnósticos de SPI, pero solo la mitad de ellos fueron diagnosticados finalmente de SPI en la entrevista personal. Tras las entrevistas personales la prevalencia fue del 4,4%, cifra que probablemente se ajuste mejor a la realidad de los casos con relevancia clínica que la indicada en los estudios realizados sólo mediante cuestionario (Allen *et al*, 2010).

El SPI puede presentarse a cualquier edad, aunque la prevalencia es mayor en edades avanzadas. La prevalencia aumenta con la edad, pero cerca del 25% de los casos se inician en la infancia y la adolescencia. El diagnóstico en los niños puede ser difícil y con frecuencia la sospecha del síndrome se corresponde con otros problemas, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Manconi *et al*, 2012).

A pesar de su alta prevalencia y de los esfuerzos que se han llevado a cabo para divulgar el conocimiento sobre el SPI en la última década, aún hoy es una enfermedad poco conocida e infradiagnosticada. Esta es una situación que debería corregirse, puesto que se trata de un trastorno que puede afectar notablemente a la calidad de vida de los pacientes y que puede tener consecuencias graves sobre su salud a largo plazo. Además, se puede diagnosticar de forma sencilla, aplicando criterios clínicos, y tiene un tratamiento eficaz (Grupo de estudio de la Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española de Sueño, 2013).

1.3 FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

La mayoría de investigaciones sobre la fisiopatología del SPI se han dirigido hacia los sistemas de la dopamina y el hierro. Específicamente, el grupo de SPI de la *Johns Hopkins University* propuso que la deficiencia de hierro produce una alteración en el sistema dopaminérgico, que sería la causa de los síntomas del SPI (Salas *et al*, 2010).

En realidad, la fisiopatología del SPI no es del todo conocida. Los conocimientos actuales se centran en una disfunción del sistema dopaminérgico, anomalías en el metabolismo del hierro, cambios en el sistema opioide central y

factores genéticos. Se postula que las bajas concentraciones de hierro cerebral, tal vez condicionadas por factores genéticos, conducen a un descenso de la actividad del sistema dopaminérgico y una hiperexcitabilidad medular, con alteración funcional de las vías sensitivas y motoras de la médula espinal (García-Borreguero *et al*, 2014; Figura 1.1)

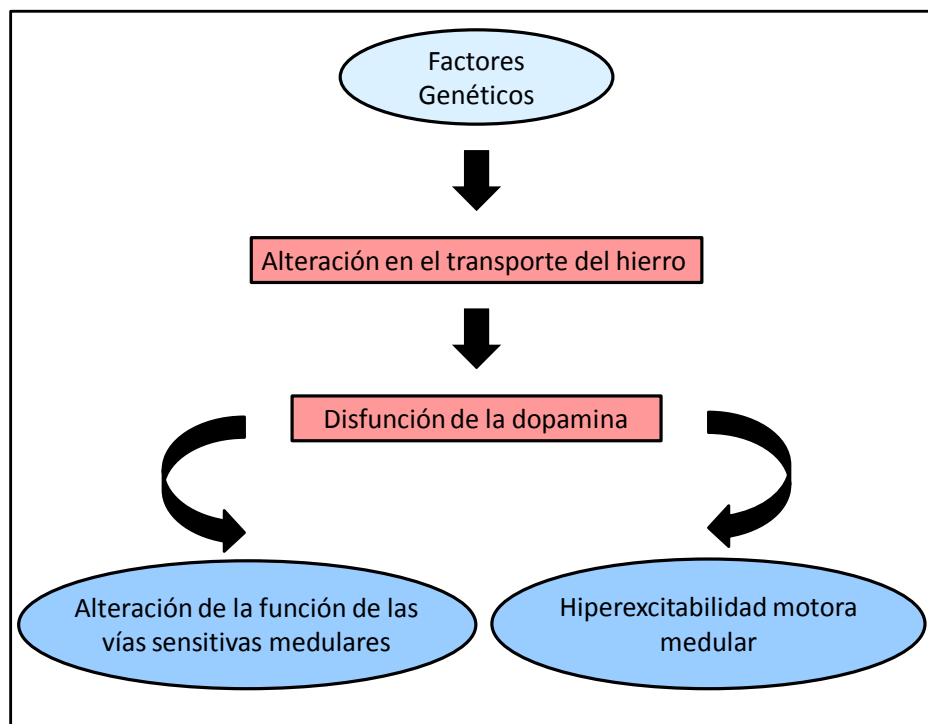


Figura 1.1 Fisiopatología del síndrome de piernas inquietas (Modificado de Grupo de estudio de la Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española Sueño. Conceptos generales y cuadro clínico. *Síndrome de Piernas Inquietas o Enfermedad de Willis-Ekbom: Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas del grupo de estudio de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Sueño*. Madrid: Luzán 5, 2013)

Los datos farmacológicos de que el SPI primario responde a los agentes dopaminérgicos apoyan la existencia de un defecto subyacente en la neurotransmisión dopaminérgica (Ferrini-Strambi *et al*, 2008). Además, los estudios realizados mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) han mostrado una alteración funcional de la vía dopaminérgica nigroestriada, con una hipofunción presináptica y un menor potencial de unión a los

receptores D2 postsinápticos. En estudios de PET con 18-fluorodopa (^{18}F -DOPA) se ha observado un leve descenso en la captación del radiofármaco en el caudado y el putamen, lo que a su vez refleja una disminución de actividad en la vía dopaminérgica nigroestriada (Turjanski *et al*, 1999; Ruottinen *et al*, 2000). Asimismo, se ha observado una discreta reducción en la fijación del radiofármaco ^{11}C -racloprida a los receptores D2 postsinápticos en el caudado, el putamen o ambos (Turjanski *et al*, 1999). Los estudios de SPECT con el radiofármaco 123-iodobenzamida (IBZM) también han mostrado un descenso en la unión a los receptores D2 postsinápticos (Michaud *et al*, 2002a).

Inicialmente no se consideraba que la vía dopaminérgica mesolímbica, relacionada con trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, pudiera tener relación con el SPI. Sin embargo, en un estudio reciente de PET se observó un descenso en la unión de ^{11}C -racloprida a los receptores dopaminérgicos en la región mesolímbica (núcleo *accumbens* y caudado). Además, la captación del radiofármaco en el núcleo *accumbens* mostraba una correlación negativa con la intensidad de los síntomas del SPI y predecía la respuesta a los fármacos dopaminérgicos (Oboshi *et al*, 2012).

Algunos autores sugieren que el principal trastorno fisiopatológico del SPI podría localizarse en la vía dopaminérgica diencefaloespinal por la afectación del núcleo hipotalámico dorsoposterior A11, único grupo celular del encéfalo desde el que parten axones dopaminérgicos hacia la médula. De hecho, las lesiones del área A11 hipotalámica inducen un comportamiento hiperkinético y trastornos del sueño en los ratones que se asemejan al cuadro clínico de SPI y que mejoran con la administración de agonistas dopaminérgicos (Clemens *et al*, 2006; Ondo *et al*, 2007). Este núcleo posee importantes conexiones con el núcleo supraquiasmático hipotalámico, donde se encuentra el reloj biológico y se controla el ritmo circadiano, lo que podría tener relación con la fluctuación de los síntomas del SPI a lo largo del día. Asimismo, los axones de este sistema llegan a las astas anteriores y posteriores de la médula espinal, donde se encuentran receptores dopaminérgicos, especialmente en los segmentos lumbares.

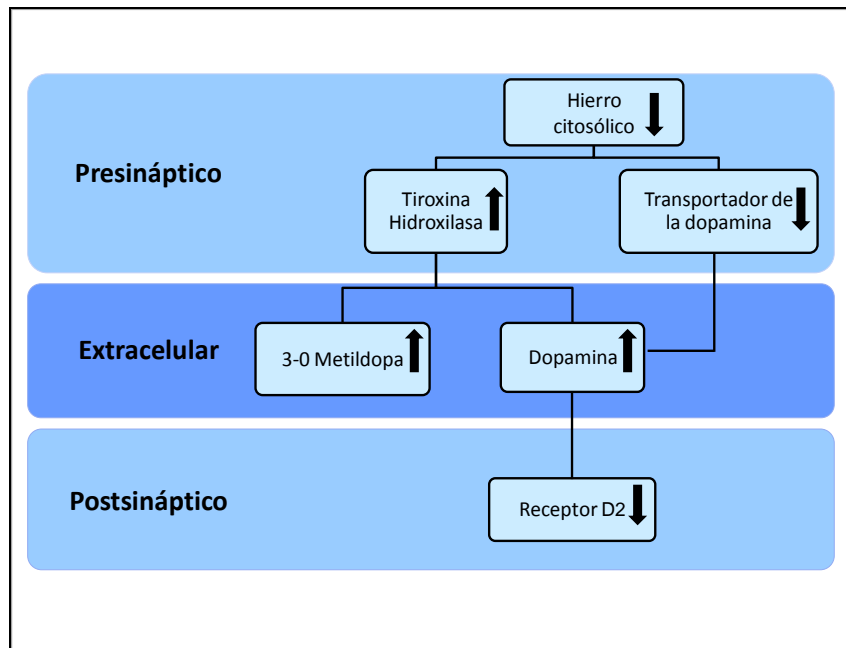


Figura 1.2 Modelo de la relación hierro-dopamina en el síndrome de piernas inquietas (Modificado de Salas et al. Update in Restless Legs Syndrome. *Neurology* 2010; 23: 401-406)

A diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson, en el SPI aumentan los niveles de dopamina en el espacio sináptico extracelular, lo que a su vez provoca una desensibilización postsináptica. Esta desensibilización puede llegar a sobrecompensar el aumento de la dopamina, con el consiguiente déficit de actividad dopaminérgica en las fases del ritmo circadiano en que los niveles de este neurotransmisor son más bajos, esto es, al final del día y durante la noche (Salas *et al*, 2010). El hierro es necesario para la síntesis de dopamina, ya que la producción de ésta requiere ferritina como cofactor del enzima tiroxina-hidroxilasa. En estudios experimentales se ha comprobado que la deficiencia de hierro se asocia a un incremento en la actividad del enzima tiroxina-hidroxilasa, con aumento de la dopamina extracelular, así como a una menor recaptación de la misma por descenso del transportador de dopamina sobre la superficie celular (DAT) y a una menor expresión de receptores D2 postsinápticos (Erikson *et al*, 2000 y 2001; Figura 1.2). Además, la deficiencia de hierro se ha visto asociada a un aumento en la variación de los niveles extracelulares de dopamina entre el día y la noche, lo que podría guardar relación con el ritmo circadiano que siguen los síntomas del SPI (Bianco *et al*, 2009). En estudios

recientes se han encontrado resultados similares en las autopsias de pacientes con SPI (Connor *et al*, 2009).

Asimismo, en un trabajo que analizó distintos parámetros (variaciones circadianas sobre molestias o síntomas en las piernas, movimientos periódicos de las piernas, vigilia, temperatura corporal y secreción de melatonina salival) en una muestra de pacientes con SPI y en un grupo control, se observó que la melatonina producía una inhibición en la secreción de dopamina en el sistema nervioso central (SNC). Estos hallazgos sugieren que la melatonina pudiera estar implicada en el empeoramiento de los síntomas del SPI durante la tarde y la noche (Michaud *et al*, 2004).

El entendimiento actual de la fisiopatología del SPI implica una reducción en la concentración de hierro en determinadas áreas cerebrales. El papel del metabolismo del hierro en la fisiopatología del SPI se ha comprobado mediante estudios biológicos, estudios de neuroimagen y estudios anatomopatológicos. En varios trabajos se ha demostrado que la cantidad de hierro cerebral es menor en individuos con SPI que en controles. De la misma manera, se ha observado una relación entre las concentraciones bajas de ferritina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con SPI y las concentraciones altas de transferrina y bajas de pro-hepcidina (Earley *et al*, 2000). Por otra parte, estudios de resonancia magnética (RM) cerebral y ecografía han mostrado una disminución de las concentraciones de hierro en la sustancia negra y el putamen, sobre todo en pacientes con SPI grave. Además, en estudios anatomopatológicos se ha apreciado un descenso de los receptores D2 en el putamen, que se relacionaron con la gravedad del SPI y con un aumento de la tiroxina-hidroxilasa en la sustancia negra (Dauvilliers y Winkelmann, 2014).

Por último, todo parece indicar que en el SPI existiría una alteración en el transporte de hierro hacia el SNC, provocada por la coexistencia de múltiples factores genéticos que disminuyen la eficacia de este transporte. Si se produce un déficit de hierro en sangre, el transporte hacia el SNC, ya de por sí poco eficaz, resulta aún menos eficiente. El déficit de hierro neuronal ocasionaría una disfunción dopaminérgica en el área A11, que tendría como resultado una alteración de las vías sensitivas medulares y

una hiperexcitabilidad de las vías motoras, con la consiguiente aparición de los síntomas sensitivos y motores típicos del SPI.

1.4 GENÉTICA EN EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

Aproximadamente un 65% de los pacientes con SPI primario o idiopático (de causa desconocida) tienen antecedentes familiares, y el hecho de que exista una alta concordancia (80%) entre gemelos monocigóticos apoya la importancia de los factores genéticos en la etiología de este trastorno (Grupo de estudio de la Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española de Sueño, 2013). El grado de expresión de los síntomas varía dentro de la misma familia y, en algunos casos, podría existir anticipación genética.

En determinadas familias el SPI sigue un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia elevada. Se han descrito tres *loci* con vulnerabilidad para el SPI: 9p, 14q y 12q. En este último, uno de los genes implicados parece ser el que codifica la neurotensina, un neuropéptido probablemente modulador de la transmisión dopaminérgica (Desautels *et al*, 2001). Asimismo, en un trabajo realizado por Bonatti *et al* (2003) se observó una relación de un *locus* para el SPI en la región del cromosoma 14q13-21 en 30 miembros de una familia italiana de tres generaciones que se encontraban afectados por el SPI y por movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (MPPS). Sus resultados demuestran la asociación de este *locus* con el SPI que, además, sigue un modelo de herencia autosómica dominante.

En estudios poblacionales, y a través de técnicas de barrido genómico, se han podido identificar polimorfismos en cuatro genes que aumentan el riesgo de sufrir este síndrome: MEIS1, BTBD9, MAP2K5-LBXCOR1 y PTPRD (Winkelmann *et al*, 2007). Todos estos genes tienen en común ser genes reguladores, que modifican la actividad de otros genes, algunos de ellos relacionados con el metabolismo y transporte del hierro. El hecho de tener estos polimorfismos no implica necesariamente que se vaya a padecer SPI, pero el riesgo se multiplica (Yang *et al*, 2011).

1.5 DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.

1.5.1 Criterios diagnósticos

El diagnóstico del SPI es clínico. Su definición se basa en los criterios diagnósticos propuestos en la conferencia de consenso celebrada en 2002 en los *National Institutes of Health* (NIH) en Estados Unidos, con participación del IRLSSG (Allen *et al*, 2003), que representan una actualización de los criterios establecidos por el IRLSSG en 1995 (Walters, 1995). La presencia de los cuatro criterios diagnósticos esenciales es necesaria para hacer el diagnóstico (Tabla 1.1). Sin embargo, estos criterios tienen poca especificidad y no todos los pacientes que los cumplen padecen un SPI. A los criterios esenciales se añaden unos criterios de apoyo, que aumentan la probabilidad del diagnóstico en los casos dudosos, y una descripción de características clínicas asociadas que no contribuyen al diagnóstico.

Recientemente, el IRLSSG ha actualizado los criterios diagnósticos del SPI mediante la adición de un quinto criterio cuya definición es la siguiente (Allen *et al*, 2014): “*Las características anteriormente mencionadas no se justifican por otros trastornos médicos o conductuales (por ej., mialgias, éstasis venosa, edemas en las piernas, artritis, calambres en miembros inferiores, incomodidad postural o hábito de mover las piernas)*”. Este quinto criterio aumenta la especificidad de los criterios diagnósticos, al exigir una exclusión de trastornos que remedan el SPI, muchos de los cuales poseen o tienden a reunir los criterios esenciales (García-Borreguero *et al*, 2014; Allen *et al*, 2014).

Tabla 1.1. Criterios diagnósticos del SPI (NIH/IRLSSG, 2003)**Criterios diagnósticos mayores (todos deben estar presentes)*

- Urgencia o necesidad imperiosa de mover las piernas, generalmente acompañada o causada por sensaciones molestas o desagradables (dolor) en las piernas.
- La urgencia de movimiento y las sensaciones desagradables empiezan o se agravan durante los períodos de reposo o inactividad, tales como estar tumbado o sentado.
- Los síntomas mejoran parcial o totalmente con el movimiento, como caminar o hacer estiramientos de las piernas.
- Los síntomas empeoran por la tarde o la noche, u ocurren solamente por la tarde o la noche (ritmo circadiano).

Criterios diagnósticos de apoyo

- Antecedentes familiares positivos.
- Respuesta positiva al tratamiento dopaminérgico.
- Presencia de MPPV (Movimientos Periódicos de las Piernas durante la Vigilia) o MPPS (Movimientos Periódicos de las Piernas durante el Sueño).
- Exploración neurológica normal.
- Trastorno del sueño.

Características clínicas asociadas

- Curso clínico variable, pero típicamente crónico y, a menudo, progresivo.

*Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101–19.

IRLSSG, *International Restless Legs Syndrome Study Group*; NIH, *National Institutes of Health*; SPI, Síndrome de Piernas Inquietas.

Sin embargo, el diagnóstico basado en los criterios clínicos puede dar lugar tanto a falsos positivos como a falsos negativos (Hening *et al*, 2009). En determinadas ocasiones, se hace necesaria la realización de pruebas diagnósticas complementarias como método auxiliar para asegurar un diagnóstico correcto y, al mismo tiempo, evaluar la gravedad. Los exámenes diagnósticos que se pueden emplear son los siguientes:

- Estudios de laboratorio de sueño:
 - Polisomnografía (PSG).
 - Prueba de inmovilización sugerida.
 - Actimetría.
- Test farmacológicos.

De acuerdo con la guía elaborada por el EURLESSG (*European Restless Legs Syndrome Study Group*), es conveniente la valoración del paciente por un especialista en sueño en las siguientes situaciones (García-Borreguero *et al*, 2011): mala respuesta al tratamiento dopaminérgico o a los tratamientos recomendados habitualmente, somnolencia diurna como síntoma principal y presencia de síntomas atípicos.

1.5.2 Polisomnografía

La polisomnografía (PSG) es el registro simultáneo de múltiples variables fisiológicas: electroencefalograma (EEG), electrooculograma, electromiograma (EMG) submentoniano y de ambos músculos tibiales anteriores, flujo aéreo naso-bucal, movimientos respiratorios torácicos y abdominales, pulsioximetría y electrocardiograma (EKG), que habitualmente se combinan con un registro de vídeo de una noche de sueño (Rechtschaffen y Kales, 1968). Si en un paciente se tiene la sospecha de un SPI, la PSG va a lograr detectar y cuantificar los movimientos periódicos de las piernas (MPP), que constituyen la fenomenología motora del SPI, además de descartar otros trastornos del sueño. Los MPP se registran a través de electrodos de superficie colocados sobre ambos músculos tibiales anteriores (Rye *et al*, 2012). Los movimientos periódicos durante el sueño (MPPS) son movimientos de flexión dorsal de los dedos y del pie que aparecen con cierto grado de ritmicidad durante el sueño. De igual forma podemos detectar movimientos periódicos durante la vigilia (MPPV). Los MPP aparecen como descargas de actividad electromiográfica de una duración que oscila entre 0,5 y 5 segundos (10 segundos para los movimientos en vigilia), separadas por intervalos de 5 a 90 segundos, que aparecen en salvas de cuatro o más movimientos. Son más frecuentes en las fases de sueño más superficial (fases 1 y 2), así como durante la primera mitad de la noche.

Pueden asociarse, o bien ir precedidas o seguidas de microdespertares, que ocasionan la fragmentación del sueño.

De igual manera que es importante la identificación de los MPP, también es fundamental su cuantificación. Se utiliza el índice de MPP, que se define como el promedio de MPP por cada hora de sueño. Dado que los MPP se pueden presentar en personas asintomáticas, especialmente en edades avanzadas, es importante saber qué valores pueden considerarse anormales o patológicos. Todavía es materia de discusión, pero los trabajos más recientes colocan el límite de la normalidad en 11 (Grupo de estudio de la Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española de Sueño, 2013).

La PSG nunca puede por sí sola llevar al diagnóstico de SPI. Se trata de una de un índice elevado de MPP no es ni necesaria ni suficiente para realizar el diagnóstico de SPI (García- Borreguero *et al*, 2011).

1.5.3 Prueba de inmovilización sugerida

Su nombre viene del término inglés *suggested immobilization test* (SIT). Con esta prueba se intenta objetivar la intensidad de los síntomas motores y sensitivos durante la vigilia, estando el paciente en situación de reposo (Michaud *et al*, 2002b). Consiste en mantener al paciente durante una hora reclinado en la cama con las piernas extendidas y el tronco a 90°, sin realizar ninguna actividad que le distraiga, mientras se va registrando la actividad electromiográfica de los músculos tibiales anteriores para detectar los MPPV. Se indica al paciente que durante el desarrollo de la prueba tiene que permanecer despierto y sin hacer movimientos con las piernas. Cada 5 minutos se le pide al paciente que marque en una escala analógica visual de 10 cm la intensidad de la molestia que nota en las piernas. Esta prueba debe realizarse al anochecer, generalmente unos 90 minutos antes de la hora habitual de irse a dormir, que es cuando la intensidad de los síntomas suele ser mayor. La ventaja principal de esta prueba es su simplicidad, y su principal inconveniente es su relativa baja sensibilidad, de sólo un 82%, que se incrementa ligeramente cuando se combina con la PSG (Michaud *et al*, 2002b).

1.5.4 Prueba de inmovilización sugerida múltiple

El test de inmovilización sugerida múltiple (MSIT) utiliza los mismos principios que el SIT, aunque intenta mejorar sus limitaciones ampliando la cantidad de pruebas a cuatro, cada una de 1 hora de duración, que son programadas a las 16, 18, 20 y 22 horas. Con ello aumenta de forma considerable la probabilidad de poner de manifiesto los síntomas de los pacientes y de poder evaluar su intensidad real durante el día. El MSIT modifica un poco las instrucciones que se le dan al paciente y permite que este se mueva de forma libre si con ello se reducen las molestias. El MSIT consigue un aumento de la sensibilidad y especificidad hasta el 100% (García-Borreguero *et al*, 2013). Su principal desventaja es que requiere mucho tiempo para ser utilizado en la práctica clínica. No obstante, al no necesitar una PSG posterior, esta limitación se puede ver compensada.

1.6 COMORBILIDAD DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

El término “comorbilidad” fue acuñado por Feinstein (1963) y actualmente se usa para referirse a la asociación de dos enfermedades en un mismo individuo. EL SPI se asocia con frecuencia a otras alteraciones orgánicas y psiquiátricas y se diagnostica junto con otros trastornos del sueño (Becker y Novak, 2014). Recientemente, se ha encontrado que es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (Chen *et al*, 2012).

1.6.1 Insomnio

Entre el 50% y el 85% de los pacientes con SPI tienen problemas de insomnio, con dificultades en el inicio y mantenimiento del sueño. Así, en varios estudios se ha demostrado una asociación estadística entre el SPI y el insomnio (Broman *et al*, 2008), y en los estudios polisomnográficos se ha observado que los pacientes con SPI presentan una reducción en la eficiencia de sueño, un incremento en el número de despertares y una disminución en el tiempo total de sueño. En conjunto, estos datos demuestran una comorbilidad entre el insomnio y el SPI.

1.6.2 Trastornos de ansiedad y depresión

En estudios poblacionales y clínicos se ha demostrado un incremento en la prevalencia o el riesgo de depresión, ansiedad o ambas en los pacientes con SPI. Así, en un estudio poblacional prospectivo de 56.399 mujeres sin antecedentes de depresión ni uso de fármacos antidepresivos se observó que las participantes con diagnóstico de SPI tenían mayor riesgo de depresión y síntomas depresivos clínicamente relevantes que las mujeres sin SPI (Li *et al*, 2012).

De igual forma, en otro estudio prospectivo se observó un incremento en el riesgo a los 12 meses para los trastornos de ansiedad y depresión, particularmente para el trastorno de angustia, ansiedad generalizada y depresión mayor, en 130 pacientes con SPI en comparación con 2.265 pacientes afectados por otras enfermedades somáticas distintas del SPI (Becker y Novak, 2014).

1.6.3 Enfermedad cardiovascular

El SPI puede asociarse a distintos factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la diabetes y la obesidad. Además, se ha observado que los MPPS asociados a microdespertares o despertares se relacionan con incrementos transitorios de la frecuencia de pulso y de la presión arterial. Esta hiperactividad simpática ligada a los MPPS puede ser un factor subyacente en el aumento del riesgo para la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con SPI (Walters *et al*, 2009).

En una revisión sistemática realizada por Innes *et al* (2012), se analizaron 14 estudios transversales publicados entre 1995 y 2010 con datos sobre SPI y enfermedad cardiovascular. De estos estudios, 11 mostraron una asociación estadística entre el SPI y la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, uno de estos estudios no mostró relación entre el SPI y la enfermedad cardiovascular, y otros dos estudios observaron datos positivos pero no significativos. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones con el fin de esclarecer la relación entre el SPI y la enfermedad cardiovascular.

1.6.4 Dolor

La mayoría de los pacientes con SPI describen sus síntomas relacionados con dolor. Esta asociación podría deberse a en parte a la disfunción dopaminérgica que ocurre en el SNC, ya que las vías dopaminérgicas están involucradas en la modulación del dolor y la analgesia (Becker y Novak, 2014).

1.6.5 Polineuropatía

Las parestesias y disestesias que perciben los pacientes con polineuropatía son muy similares a los síntomas del SPI y podrían dar lugar a diagnósticos erróneos. Sin embargo, los síntomas sensitivos propios de las polineuropatías no obligan a mover las piernas y no mejoran con el movimiento. Además, en la exploración encontraremos un déficit sensitivo distal y una arreflexia, mientras que en el SPI la exploración neurológica es normal. En un estudio prospectivo se observó que la prevalencia del SPI era más alta (39%) en 28 pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica cuando se comparó con una muestra de 28 sujetos control (8%) (Rajabally *et al*, 2010). Sin embargo, en otro estudio de casos y controles no se demostró un aumento significativo de la prevalencia del SPI en 245 pacientes con neuropatía periférica en relación con 245 controles (12% frente al 8%) (Becker *et al*, 2014).

1.6.6 Trastorno de dolor somatomorfo

Los pacientes con trastornos del sueño tienen mayor riesgo de presentar síntomas somatomorfos. Así, en 100 pacientes con trastorno de dolor somatomorfo que fueron atendidos en consultas externas se observó una prevalencia de SPI del 42% (Aigner *et al*, 2007). En los pacientes con trastorno de dolor somatomorfo es común el uso de analgésicos no opioides de manera conjunta con antidepresivos, lo que podría incrementar el riesgo de aparición de síntomas de SPI.

1.6.7 Artritis reumatoide

Se ha observado una alta tasa de prevalencia de SPI en los pacientes con artritis reumatoide. Así, en un estudio se demostró que un 27% de los pacientes con artritis reumatoide y artrosis cumplían los cuatro criterios diagnósticos esenciales para el SPI, aunque tan sólo un 3% tenían un diagnóstico previo de SPI. En ocasiones los síntomas del SPI podrían ser malinterpretados como síntomas de artritis (Taylor-Gjevrev *et al*, 2009).

1.6.8 Fibromialgia

Tanto la fibromialgia como el SPI son más prevalentes en mujeres que en hombres, y ambos síndromes comparten alteraciones sensitivas y la asociación a MPPS, fatiga e insomnio (Stehlik *et al*, 2009; Viola-Saltzman *et al*, 2010). En los estudios realizados en pacientes con fibromialgia se ha demostrado una prevalencia del SPI de entre el 20% y el 66%. No obstante, los criterios utilizados para el diagnóstico de fibromialgia y SPI no siempre han estado bien definidos.

1.6.9 Otras enfermedades asociadas

El SPI se ha asociado en la literatura científica con otras enfermedades médicas, como la narcolepsia, la obesidad, la migraña y la enfermedad de Parkinson. El conocimiento de estas asociaciones se basa en estudios epidemiológicos, pero se requieren más estudios de investigación. La disfunción del sistema dopaminérgico se ha visto implicada en muchas de estas comorbilidades. Así, por ejemplo, en la narcolepsia se ha observado una alteración de las vías dopaminérgicas. Además, en la obesidad se ha demostrado una reducción en la disponibilidad de los receptores D2, la migraña se ha relacionado con disfunciones del sistema dopaminérgico y del metabolismo del hierro y, finalmente, en la enfermedad de Parkinson el déficit de dopamina se encuentra muy bien establecido (Becker y Novak, 2014).

1.7 SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS SECUNDARIO

Desde el punto de vista etiológico, se puede distinguir un SPI idiopático de las formas secundarias a distintas enfermedades. Las formas idiopáticas serían las más frecuentes, tendrían un mayor componente genético y se caracterizarían por un inicio más precoz, en torno a los 20 años de edad. Las formas secundarias estarían relacionadas con un proceso causal y se resolverían al solucionarlo (Tabla 1.2). Sin embargo, en la práctica esta diferenciación no es tan clara (Grupo de estudio de la Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española de Sueño, 2013). Existe una gran cantidad de asociaciones, pero probablemente muchas de ellas no son causales. No obstante, algunas enfermedades sí están fuertemente asociadas con el SPI y causan síntomas muy similares a los que se observan en los casos idiopáticos (Villalibre-Valderrey y Martínez-Orozco, 2009). De igual manera, existen muchos trastornos asociados con deficiencia de hierro que son causas de un SPI secundario, como la anemia ferropénica, la insuficiencia renal en su fase final, el embarazo y la diabetes mellitus, entre otras (Nagandla y De S, 2013; Becker y Novak, 2014; Dauvilliers y Winkelmann, 2014).

Tabla 1.2. Causas comunes de SPI secundario*

-
- Embarazo
 - Anemia ferropénica
 - Insuficiencia venosa
 - Insuficiencia renal terminal
 - Esclerosis múltiple
 - Enfermedad de Parkinson
 - Artritis reumatoide
 - Diabetes mellitus
 - Polineuropatías
 - Abuso de bebidas alcohólicas
 - Esclerosis lateral amiotrófica
 - Déficit de vitaminas
 - Estenosis de canal espinal
 - Exceso de consumo de cafeína, ingesta de chocolate
 - Radiculopatía lumbosacra
 - Infartos y lesiones agudas de la médula espinal, mielitis
 - Hipoglucemia
 - Hipotiroidismo
 - Medicaciones: antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, anticonvulsivantes, betabloqueantes y litio
 - Obesidad
-

*Modificado de: Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad Med J* 2013; 89: 402-410.

SPI: Síndrome de Piernas Inquietas

1.8 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

Se recomienda limitar el tratamiento farmacológico a los pacientes con SPI moderado o grave, con deterioro de la calidad de vida. Las estrategias de tratamiento no farmacológicas pueden llegar a ser suficientes para pacientes con SPI leve. Mejorar la

higiene del sueño es importante y se deben incluir horarios regulares de sueño. Por otra parte, ante un SPI secundario se debe tratar la enfermedad subyacente, retirar medicaciones que puedan empeorar los síntomas y, en el caso de existir, corregir la deficiencia de hierro.

La elección del fármaco debe ser individualizada. Se deben tener en cuenta los posibles efectos secundarios, las medicaciones concomitantes y las situaciones de comorbilidad, además de hacer una revisión periódica para valorar los beneficios y los riesgos y detectar períodos de remisión que permitan reducir o retirar el tratamiento. Con frecuencia es necesario cambiar la dosis o la medicación para disminuir las reacciones adversas y aumentar el beneficio. Los agonistas dopaminérgicos, principalmente el pramipexol y el ropirinol, se consideran el tratamiento de elección para el SPI primario. Los pacientes obtienen una mejoría de los síntomas de entre un 70% y un 90% (Villalibre-Valderrey y Martínez-Orozco, 2009). La rotigotina se administra en forma de parches transdérmicos, lo que proporciona una liberación continua del fármaco durante 24 horas. Este fármaco se emplea en Europa para el tratamiento del SPI, aunque la FDA (*Food and Drugs Administration*) no lo ha autorizado en los Estados Unidos. Existen otras alternativas terapéuticas, entre las que se incluyen fármacos antiepilépticos, como la gabapentina y la pregabalina, los opiáceos y las benzodiacepinas, principalmente el clonacepam (Salas *et al*, 2010).

Recientemente, un grupo de trabajo creado por el IRLSSG desarrolló un consenso para el tratamiento farmacológico del SPI, basado en las evidencias científicas disponibles. En él se considera que los agonistas dopaminérgicos son la opción inicial de tratamiento para los pacientes con SPI que presentan síntomas muy graves, exceso de peso, depresión, aumento del riesgo de caídas o deterioro cognitivo, mientras que la gabapentina y pregabalina se deben considerar para el tratamiento inicial en pacientes con graves alteraciones del sueño, comorbilidad con ansiedad, comorbilidad con dolor, o antecedentes de un trastorno del control de los impulsos o de ansiedad (García-Borreguero *et al*, 2014).

1.9 LA MIGRAÑA Y LOS SUBTIPOS DE MIGRAÑA

Hipócrates (460-375 a.C.) mencionó ya en sus escritos los dolores de cabeza, algunos de los cuales podrían corresponder a la migraña y a otras entidades que cursan con cefalea. La primera descripción más acotada viene de Arateo de Capadocia (siglos I y II), quien utilizó el término de *heterocrania* para hacer referencia a los dolores de cabeza que se localizaban en un hemicráneo. Posteriormente, Galeno de Pérgamo (129-201) introdujo el término *hemicránea* como sinónimo de la entidad que luego cambiaría a migraña (Palacios *et al*, 2004).

Ya en la actualidad la *International Headache Society* (IHS) ha elaborado distintas clasificaciones de las cefaleas, que han ido cambiando a lo largo del tiempo. La primera clasificación propuesta por la IHS se publicó en 1988 (*Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain; Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 1988). Se publicó posteriormente una segunda edición en el año 2004, que mantuvo una estructura similar e introdujo algunos cambios (ICHD-II, *The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition; Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*, 2004). Recientemente la IHS ha publicado una tercera edición, con algunos cambios y actualizaciones, que actualmente está disponible en su versión beta (ICHD-3 beta, *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version; Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2013).

Existen dos subtipos fundamentales de migraña, la migraña con aura y la migraña sin aura. La *migraña sin aura* es una cefalea recurrente, que se manifiesta en ataques con una duración habitual de entre 4 y 72 horas. Las características típicas de la cefalea son la localización unilateral, la cualidad pulsátil, un grado de intensidad moderado o grave, un empeoramiento con la actividad física diaria y la asociación con náuseas o vómitos, fotofobia y fonofobia. Por otra parte, la *migraña con aura* se caracteriza por la aparición de síntomas neurológicos focales (visuales, sensitivos, alteraciones del lenguaje u otros), que generalmente preceden y a veces acompañan al

dolor, y que típicamente duran entre 5 y 60 minutos (ICHD-3 beta; *International Headache Society*, 2013).

1.10 EPIDEMIOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

La cefalea es una experiencia casi universal. Casi todas las personas sufren dolor de cabeza en algún momento de su vida y la mitad recuerda haber tenido dolores de cabeza en el último año. La migraña es la cefalea que motiva mayor número de consultas médicas. La prevalencia de la migraña a lo largo de la vida se encuentra alrededor de un 18% y el promedio de prevalencia estimado para el año anterior se encuentra en torno a un 13% en los países occidentales (Merikangas y Lateef, 2013).

En nuestro país la proporción de personas afectadas por migraña es similar a la de otros países de nuestro entorno. En el año 2006 se llevó a cabo un estudio epidemiológico a nivel nacional mediante la aplicación de encuestas telefónicas bien estructuradas y validadas para el diagnóstico de migraña (CATI, *Computer Assisted Telephone Interview*; Porta-Ettesam *et al*, 2010). Se calculó entonces que la prevalencia de migraña en España era del 12,6%, el doble en las mujeres que en los hombres (17,2% en mujeres y 8,9% en hombres). No sólo hubo variaciones según el sexo. También hubo variaciones según la edad: la migraña era más frecuente en los adultos más jóvenes y descendía por encima de los 50 años (Matías-Guiu *et al*, 2010).

En el estudio realizado por Stewart *et al* (1996) en los Estados Unidos, se observaron diferencias en la prevalencia de migraña entre individuos de origen blanco, africano y asiático, con valores en torno del 20,4%, 16,2% y 9,2% para las mujeres, respectivamente, y del 8,6%, 7,2% y 4,2% para los hombres. Asimismo, en los Estados Unidos se llevaron a cabo tres grandes estudios que evaluaron la epidemiología de la migraña en la población adulta. El AMS-I (*American Migraine Study-I*) obtuvo información de 15.000 hogares representativos de la población estadounidense en 1989. El AMS-II utilizó una metodología casi idéntica 10 años después. Por último, el AMPP (*American Migraine Prevention and Prevalence Study*) replicó los métodos del AMS-I y el AMS-II. Finalmente, en estos tres estudios se observó que la prevalencia de

migraña era de alrededor del 18% en mujeres y del 6% en hombres (Bigal y Lipton, 2009).

Apenas se ha analizado la incidencia de la migraña. En un estudio de prevalencia, tomando como referencia la edad de máxima aparición de migraña, se estimó que la incidencia de migraña con aura en las mujeres alcanzaba su valor máximo entre los 12 y los 13 años de edad (14,1/1000 personas/año), mientras que para la migraña sin aura se observaron valores máximos entre los 14 y los 17 años (18,9/1000 personas/año). Sin embargo, en los hombres la migraña con aura alcanzó su valor máximo de incidencia unos años antes en comparación con las mujeres y fue a partir de los 5 años de edad (6,6/1000 personas/año). Por otro lado, en la migraña sin aura se observó una edad máxima de aparición a la edad de 10 y 11 años (10/1000 personas/año) (Stewart *et al*, 1991). En estudios realizados en Europa se han registrado cifras similares. En la población danesa la incidencia anual de migraña entre los 25 y los 64 años se sitúa en torno a los 8/1000 personas/año, siendo 5/1000 en hombres y 3/1000 en mujeres (Lyngberg *et al*, 2005). Los datos sobre incidencia en la adolescencia y prevalencia en la edad media de la vida indican que la migraña es un trastorno de larga duración (Bigal y Lipton, 2009).

En España hay más de 4 millones de pacientes migrañosos (Láinez *et al*, 1994). De estos pacientes, más de 3 millones son mujeres en edad fértil. Por otro lado, más del 80% de los pacientes migrañosos tienen algún grado de discapacidad relacionada con la cefalea, lo que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a incluirla entre los trastornos más incapacitantes (Menken *et al*, 2000). La migraña altera la calidad de vida en mayor medida que otras enfermedades consideradas más graves. Durante los ataques de migraña, la mayoría de los pacientes notan dificultades en su rendimiento, y más de la mitad se ven a veces obligados a interrumpir su actividad o a permanecer en la cama. Además entre los episodios de dolor, los pacientes pueden estar afectados por otros síntomas y por el miedo a tener nuevos episodios. A esto hay que sumar las consecuencias del consumo de fármacos y de las enfermedades que pueden asociarse a la migraña. Todos estos aspectos inciden necesariamente en los estudios, el trabajo, la vida familiar, el ocio y las relaciones sociales.

Dentro de las enfermedades neurológicas, la migraña ocupa el primer lugar como causa de discapacidad. Así, las enfermedades neurológicas ocasionan 43 millones de “años perdidos por discapacidad”, y más de la mitad se deben a la migraña (Lozano *et al*, 2012). Este dato se explica no sólo por las repercusiones personales de la migraña sino también por su enorme frecuencia, que supera en gran medida a la de la epilepsia, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo.

Finalmente, la migraña no sólo supone una carga enorme en cuanto a sufrimiento humano. También tiene un coste económico inmenso para la sociedad. A los costes directos por los cuidados médicos hay que añadir los costes indirectos causados por la falta de productividad en el trabajo y por el absentismo laboral (Láinez *et al*, 2011). De hecho, la migraña es una de las enfermedades neurológicas de mayor repercusión económica en los países europeos. España es uno de los países donde el coste es más alto, con 1.425 euros por persona y año. Los costes indirectos debidos al absentismo laboral y, sobre todo, al bajo rendimiento suponen un 90% del coste total, muy por encima de los costes causados por los gastos de atención médica, las pruebas y los tratamientos. Las cefaleas, en su conjunto, cuestan a nuestro país más de 20.000 millones de euros al año y la migraña, en particular, tiene un coste de más de 15.000 millones (Linde *et al*, 2012).

1.11 FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Los conceptos básicos sobre la fisiopatología de la migraña revisados por Welch (2003) incluyen: 1) una hiperexcitabilidad neuronal durante la fase intercrítica, 2) la depresión cortical propagada (DCP), como base del aura, 3) una activación nerviosa trigeminal, con origen central y periférico y 4) el daño progresivo a la sustancia gris periacueductal, que podría explicar algunos aspectos de la sensibilización central o cambios en la expresión fenotípica de este trastorno.

Son varias las hipótesis fisiopatológicas que han tratado de explicar la génesis de la migraña. La *teoría vasogénica*, que fue propuesta por Wolff en los años 40, defendía

que los síntomas focales y transitorios que experimentaban los pacientes migrañosos se debían a la vasoconstricción transitoria de las arterias intracraneales, y que la cefalea se producía por la vasodilatación de rebote de los vasos cerebrales y meníngeos. Más recientemente se ha propuesto la *teoría neurogénica*, según la cual la corteza cerebral de los pacientes migrañosos se caracterizaría por un estado de hiperexcitabilidad que daría lugar al fenómeno de la DCP responsable de la aparición del aura ante determinados estímulos. Los cambios en el calibre de los vasos sanguíneos serían, solamente, un fenómeno secundario (Olesen, 1987; Lauritzen, 1987) La teoría unificadora o *teoría neurovascular* surge tras la constatación de que los mecanismos anteriores no justifican todos los fenómenos de las crisis de migraña. Según esta teoría el desencadenante inicial sería de origen neuronal, aunque el proceso doloroso migrañoso tendría origen en los vasos sanguíneos extracerebrales, especialmente los meníngeos. En el ataque agudo de migraña con aura, y coincidiendo con la misma, se produciría en primer lugar un hipometabolismo-hipoperfusión del hemisferio homolateral al dolor. Es posible, además, que algunos factores externos puedan inducir la activación de los centros neurales del troncoencéfalo. El resultado sería la activación del sistema trigémino-vascular, con la consiguiente transmisión de impulsos nociceptivos hacia el núcleo caudal del trigémino y la liberación antidrómica de neuropéptidos, como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Esta liberación de neuropéptidos causaría una inflamación meníngea estéril, con vasodilatación y extravasación de proteínas, que contribuiría al dolor (Moskowitz, 1992; Silberstein, 2004; Messlinger, 2009). Tanto la inflamación estéril como la vasodilatación están controladas por dos tipos de receptores serotoninérgicos: los 5-HT1D (localizados en los terminales presinápticos, cuya estimulación inhibe la liberación de neuropéptidos) y los 5-HT1B (localizados en los propios vasos, cuya estimulación provoca vasoconstricción).

1.11.1 Hiperexcitabilidad cortical

En la corteza cerebral de los pacientes con migraña existe una hiperexcitabilidad durante el periodo intercrítico, especialmente en la corteza occipital, lo que les confiere una susceptibilidad a sufrir episodios de migraña (Welch, 2003; González de la Aleja *et*

al, 2006). En varios estudios neurofisiológicos con estimulación magnética transcraneal (EMT) se ha podido demostrar que la intensidad de los estímulos aplicados en la corteza occipital para inducir fosfenos es menor en la migraña con aura con respecto a controles sanos (Aurora *et al*, 1998, Aurora *et al*, 2003; Welch, 2003; Schoenen *et al*, 2003; González de la Aleja *et al*, 2006). Esta reducción del umbral para inducir fosfenos con la EMT no se limita al área visual primaria, sino que también se ha encontrado en áreas visuales extra-estriadas, como el área V5 (Battelli *et al*, 2002).

Uno de los factores implicados en el aumento de la excitabilidad cortical podría ser la deficiencia de magnesio. El magnesio participa en la fosforilación oxidativa mitocondrial, que constituye un elemento necesario en la estabilización de las membranas celulares, y además es el ión compuerta que regula la acción del receptor del glutamato NMDA (*N-metil-D-aspartate*) (Welch y Ramadan, 1995; Welch, 1998). Otro mecanismo por el que se podría explicar un aumento o disfunción de la excitabilidad neuronal implicaría a los canales celulares para diferentes iones (González de la Aleja *et al*, 2006).

En algunos trabajos se ha detectado una alteración en el balance del glutamato en los pacientes migrañosos. Así, en un estudio reciente realizado por Gonzalez de la Aleja *et al* (2013), se observó un incremento en la *ratio* de glutamato/glutamina en mujeres con migraña durante el periodo interictal respecto a controles. Esta alteración en el balance entre el glutamato y la glutamina se podría presentar por alteraciones en el acoplamiento neuronal-glial en el metabolismo del glutamato y por la presencia de una mayor proporción de neuronas respecto a la cantidad de astrocitos en la corteza occipital. Esta situación puede explicar por qué la corteza occipital posee una mayor predisposición para la ignición de la DCP en los pacientes con migraña.

1.11.2 Depresión cortical propagada y sistema trigeminovascular

El neuropsicólogo Lashley (1941) perfiló sus propias auras visuales con detalle, consistentes en la aparición de un escotoma precedido y delimitado por un borde de destellos que se extendía y desplazaba hacia la periferia del campo visual. A partir de la

velocidad de progresión de su propio escotoma, calculó que una onda de excitación, seguida de otra de inhibición, se propagaría a través de la corteza occipital, a una velocidad de unos 3 mm/min. En 1944, el fisiólogo brasileño Leão observó este fenómeno en animales de experimentación. Al aplicar cloruro potásico sobre la corteza cerebral, se desencadenaba una despolarización neuronal, que era seguida de una supresión de la actividad, y que se extendía a modo de onda sobre la corteza adyacente a una velocidad de 2-4 mm/min. Asimismo, este fenómeno se acompañaba de una disminución en el flujo sanguíneo cerebral. Sobre la base de estos estudios, Milner propuso que el sustrato fisiopatológico del aura migrañosa era la DCP (González de la Aleja *et al*, 2006).

La DCP es una onda producida por la despolarización neuronal y glial, que se propaga lentamente. Durante la aparición de este fenómeno se producen diferentes cambios en la concentración de iones, a uno y otro lado de las membranas celulares. Por un lado, hay un incremento en la concentración de potasio en el espacio extracelular y, por otro, un descenso de las concentraciones de calcio, cloro y sodio, que aumentan en el interior de la neurona. En modelos animales con ratas se ha observado que los astrocitos se encargan de mantener la homeostasis iónica en la corteza cerebral, principalmente de los iones calcio y potasio (Lian y Stringer, 2004). Así se podría explicar por qué el fenómeno de la DCP ocurra de forma espontánea y más frecuentemente en la corteza visual primaria, donde existe una mayor proporción neurona/glía (Lauritzen, 1994).

Por otra parte, en algunos estudios se demuestra que la DCP genera diferentes sustancias químicas, que son capaces de activar el sistema trigeminovascular. Así, el óxido nítrico desempeña un papel fundamental y se ha demostrado que su concentración aumenta, posiblemente debido a la entrada de calcio en la neurona, que activaría la síntesis neuronal de óxido nítrico dependiente de calcio (Read *et al*, 1997). Sin embargo, en estudios realizados por Obrenovitch *et al* (2002) y Wang *et al* (2003) se ha observado que la producción de óxido nítrico podría suponer una retroalimentación negativa en los procesos que generaron la DCP, debido posiblemente a una inhibición de los receptores NMDA, o acoplado el flujo sanguíneo regional a las demandas

metabólicas generadas. Además, se ha comprobado que, al utilizar inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico, se retrasa el inicio de la repolarización tras el fenómeno de la DCP. El óxido nítrico tiene la capacidad de aumentar el flujo sanguíneo en las arterias meníngeas bien directamente o bien a través de la liberación de CGRP desde las terminales aferentes de las fibras trigeminales (Strecker *et al*, 2002).

La inflamación neurogénica que se desencadena en los vasos meníngeos podría ser la responsable de la activación de los receptores de las fibras nociceptivas que llevarían la información por la primera división del trigémino hasta el núcleo espinal. Posteriormente, la señal se transmitiría al núcleo ventral posterior del tálamo contralateral y luego a la corteza somatosensitiva, que se encuentra implicada en la percepción y localización del dolor. A través de pruebas de neuroimagen funcional, se ha llegado a comprobar que se produce una activación de la sustancia gris periacueductal, el núcleo dorsal del rafe, el *locus coeruleus*, el área del tegmento ventral del hipotálamo, el núcleo salival superior, el cíngulo y la amígdala (Welch, 2003; Sánchez-Del Río *et al*, 2004). En distintos trabajos se ha comprobado que la cefalea migrañosa depende de la activación y la sensibilización de los nociceptores trigeminales que inervan los grandes vasos sanguíneos en las meninges. Estos procesos conducen a la activación de neuronas trigeminovasculares centrales de segundo y tercer orden, que al mismo tiempo activan diferentes áreas del tronco cerebral y de la región anterior del cerebro, lo que se traduce en dolor y otros síntomas migrañosos (Pietrobon y Moskowitz, 2013; Gantenbein *et al*, 2013).

1.11.3 Generador en el tronco cerebral

Algunos autores consideran que determinadas estructuras del tronco cerebral podrían estar involucradas en la patogenia de la migraña. Se habla, así, de una hipótesis del “generador” en el tronco cerebral. Esta hipótesis se sustenta en los hallazgos de neuroimagen funcional con PET o resonancia magnética funcional (RM) funcional, que muestran una activación del mesencéfalo durante los ataques de migraña (Holland y Afridi, 2014).

Además, mediante estudios de imagen estructural con RM se ha podido demostrar una acumulación de hierro en la sustancia gris periacueductal mesencefálica que guarda proporción con la frecuencia de ataques de migraña (Gantenbein *et al*, 2013). Aunque se desconoce el papel de estos acúmulos de hierro, existe la posibilidad de que reflejen un incremento de la actividad metabólica en la sustancia gris periacueductal. En modelos experimentales se ha observado que la estimulación de la sustancia gris periacueductal modula la nocicepción e inhibe la actividad trigeminal evocada (Sánchez del Río *et al*, 2011).

Por otra parte, la implicación en el dolor de estructuras como la sustancia gris periacueductal, el núcleo dorsal del rafe (serotoninérgico), el *locus coeruleus* (noradrenérgico), la sustancia negra (dopaminérgica) y el hipotálamo se conoce bien a través de modelos experimentales (Sánchez del Río *et al*, 2011). Una disfunción en el tronco podría explicar no sólo la aparición de dolor, sino también la aparición de otros síntomas, como las náuseas y los vómitos.

1.11.4 Sistema dopaminérgico en la migraña

Algunos autores han propuesto una base dopaminérgica en la migraña, así como un estado de hipersensibilidad dopaminérgica en los pacientes con migraña. Algunos de los síntomas asociados a la migraña, como náuseas, vómitos, bostezos, irritabilidad, hipotensión e hiperactividad, se pueden llegar a atribuir a la estimulación dopaminérgica. Asimismo, esta hipersensibilidad dopaminérgica se ha demostrado a través de modelos experimentales con algunos agonistas de la dopamina como, por ejemplo, la apormofina. Por otra parte, los antagonistas de la dopamina son medicaciones eficaces en los ataques agudos de migraña (Daza y Carrillo, 2012).

1.12 GENÉTICA DE LA MIGRAÑA

En la migraña es frecuente encontrar un importante componente genético. Así, la proporción de casos con antecedentes familiares registrados se sitúa entre el 34% y el 90%, además con una alta concordancia entre los gemelos univitelinos (Ulrich *et al*,

1999; Oterino-Durán y Pascual, 2008; Ducros, 2013). Sumado a esto, en los últimos años se ha avanzado de manera espectacular en el conocimiento de la *migraña hemipléjica familiar* que es una forma poco común de migraña que se hereda de forma autosómica dominante. Se han identificado varias mutaciones genéticas: en la *migraña hemipléjica familiar de tipo I*, se han detectado varias mutaciones en el cromosoma 19, en el gen CACNA-1A, que codifica para la subunidad $\alpha 1A$ del canal de calcio dependiente de voltaje (Ophoff *et al*, 1997); la *migraña hemipléjica familiar de tipo II* es debida a una mutación en el cromosoma 1q23 en el gen ATP1A2, que codifica la subunidad $\alpha 2$ de la bomba de Na^+/K^+ dependiente de ATP (adenosín trifosfato) (De Fusco *et al*, 2003) y, por último, en la *migraña hemipléjica familiar de tipo III* se producen mutaciones en el cromosoma 2q24, en el gen que codifica un canal de sodio dependiente de voltaje (SCN1A) (Dichgans *et al*, 2005). Asimismo, en una familia italiana se pudo vincular la transmisión de la migraña sin aura a un *locus* situado en el cromosoma 14q (Soragna *et al*, 2003). No obstante, la transmisión de las formas habituales de migraña no suele ajustarse a ningún modo de herencia mendeliana sino a una herencia poligénica con una fuerte influencia medioambiental. En los últimos años se están investigando las posibles mutaciones y polimorfismos genéticos que puedan estar implicadas en la génesis de la migraña.

1.13 DIAGNÓSTICO DE LA MIGRAÑA

La migraña es un trastorno crónico con ataques episódicos recurrentes. Para el diagnóstico de migraña, es necesario excluir causas de cefalea secundaria y determinar si el paciente presenta alguna otra cefalea primaria coexistente. El diagnóstico de migraña puede ser difícil, en ocasiones, por diferentes motivos. En primer lugar, depende de la información proporcionada por el paciente, que puede llegar a tener dificultades para expresar sus síntomas. En segundo lugar, diferenciar la migraña de la cefalea de tensión no es siempre sencillo, debido a que los síntomas son en algún modo similares y a que no es infrecuente la coexistencia de ambas cefaleas. Finalmente, es posible que haya una variabilidad considerable entre ataques en una misma persona y entre individuos, por lo que es fundamental hacer una buena historia clínica de acuerdo con las recomendaciones de la IHS (Pascual *et al*, 2011).

Los criterios diagnósticos actuales de la migraña sin aura y la migraña con aura se recogen en las tablas 1.3 y 1.4. Para estos dos subtipos de migraña, no ha habido cambios sustanciales entre las dos últimas ediciones de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-II, 2004; ICHD-3 beta, 2013).

Tabla 1.3. Criterios diagnósticos de migraña sin aura (ICHD-3 beta, 2013)*

- A.** Al menos cinco ataques que cumplan los criterios B, C y D
 - B.** Los ataques de cefalea duran entre 4 y 72 horas (sin tratamiento o con tratamiento sin éxito)
 - C.** La cefalea tiene al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - 1. Localización unilateral
 - 2. Calidad pulsátil
 - 3. Intensidad del dolor moderada o grave
 - 4. Se agrava con la actividad física rutinaria (por ej., caminar o subir escaleras) o condiciona que se evite dicha actividad
 - D.** Durante la cefalea se asocia, al menos, uno de los siguientes síntomas:
 - 1. Náuseas, vómitos o ambos
 - 2. Fotofobia y fonofobia
 - E.** El dolor no se atribuye a otro diagnóstico de la ICHD-3
-

*Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
ICHD-3 beta, International Classification of Headache Disorders 3rd edition, beta version.

Tabla 1.4. Criterios diagnósticos de migraña con aura (ICHD-3 beta, 2013)*

- A.** Al menos dos ataques que cumplan los criterios B y C.
- B.** Uno o más de los siguientes síntomas de aura totalmente reversibles:
- | | |
|-----------------------|------------------------|
| 1. Visual | 4. Motor |
| 2. Sensitivo | 5. Del tronco cerebral |
| 3. Habla y/o lenguaje | 6. Retiniano |
- C.** Por lo menos dos de las siguientes cuatro características:
1. Al menos un síntoma de aura se desarrolla gradualmente durante ≥ 5 minutos, y/o dos o más síntomas ocurren en sucesión.
 2. Cada síntoma de aura en un individuo dura entre 5 y 60 minutos.
 3. Al menos un síntoma de aura es unilateral
 4. El aura va acompañada o seguida de cefalea dentro de un periodo de 60 minutos.
- D.** El dolor no se atribuye a otro diagnóstico de la ICHD-3 y se ha descartado un ataque isquémico transitorio
-

*Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.
ICHD-3 beta, International Classification of Headache Disorders 3rd edition, beta version.

1.14 TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Los objetivos del tratamiento de la migraña son, fundamentalmente, reducir los síntomas de la migraña, reducir el sufrimiento y la discapacidad y, posiblemente, reducir la progresión de la enfermedad. El tratamiento se centra en el uso de fármacos, aunque pueden combinarse medidas no farmacológicas.

1.14.1 Tratamiento agudo o sintomático

El tratamiento sintomático de la migraña tiene que ser individualizado en cada paciente y para cada crisis. Los pacientes con crisis de migraña leves a moderadas pueden tratarse inicialmente con AINE (antiinflamatorios no esteroideos) por vía oral, siendo conveniente combinarlos con los antieméticos metoclopramida o domperidona.

Sin embargo, no todos los AINE son útiles en el tratamiento sintomático de la migraña. Así, los AINE con una eficacia bien demostrada y disponibles en nuestro medio son el ácido acetilsalicílico, el naproxeno sódico, el ibuprofeno y el dexketoprofeno trometamol (Tfelt-Hansen *et al*, 2006). Los efectos secundarios más frecuentes son digestivos, y constituyen el factor que más limita el uso de estos fármacos en el tratamiento de la migraña. Los pacientes con crisis leves o moderadas y poca respuesta o intolerancia a los AINE deben recibir triptanes.

Los triptanes son eficaces y relativamente seguros para el tratamiento agudo de la migraña y son una opción de tratamiento en pacientes con crisis migraña moderada a grave que no tienen contraindicaciones para su uso (Pascual *et al*, 2011). Además, el inicio de tratamiento con cualquier triptán es una opción razonable en los episodios de cualquier intensidad cuando la medicación que se ha utilizado en el pasado no ha proporcionado un alivio de los síntomas en el paciente. Los triptanes están contraindicados en determinados pacientes, como los que han sufrido un infarto de miocardio o un ictus. (Ferrari *et al*, 2001; Ferrari *et al* 2002; Pascual *et al*, 2007).

1.14.2 Tratamiento preventivo

El tratamiento de la migraña es completamente insuficiente para muchos pacientes si solo es sintomático. Aproximadamente, un 25% de los pacientes que consultan por migraña necesitan un tratamiento preventivo, y este tiene como objetivo fundamental disminuir la frecuencia de las crisis y lograr que estas sean más leves y más fáciles de tratar (Lipton *et al*, 2002). Se recomienda mantener el tratamiento preventivo de la migraña durante seis meses, con un mínimo de tres. Entre los fármacos con eficacia demostrada en el tratamiento preventivo de la migraña se encuentran algunos betabloqueantes, determinados neuromoduladores (como el topiramato y el ácido valproico), la flunarizina, la amitriptilina, la venlafaxina, el candesartán y el lisinopril (Pascual *et al*, 2011).

1.15 COMORBILIDAD DE LA MIGRAÑA

Se ha observado que la migraña puede ser comórbida con un gran número de enfermedades (Tabla 2.3), y algunas ellas requieren un cuidado especializado (Bigal y Lipton, 2009).

Tabla 1.5. Comorbilidad de la migraña

Trastornos psiquiátricos	Depresión Ansiedad Trastorno bipolar Crisis de angustia
Trastornos neurológicos	Epilepsia Síndrome de piernas inquietas Insomnio, SAHS y otros trastornos del sueño Temblor esencial Síndrome de Tourette Ictus y lesiones de sustancia blanca
Trastornos cardiovasculares	Enfermedad coronaria Obesidad, síndrome metabólico y otros FRV Foramen oval permeable Fenómeno de Raynaud
Otros síndromes dolorosos	Fibromialgia y síndrome de fatiga crónica Trastornos temporomandibulares Otros trastornos musculoesqueléticos
Enfermedades alérgicas	Rinitis alérgica Asma
Trastornos digestivos	Dispepsia idiopática Síndrome de intestino irritable Enfermedad celíaca

SAHS: Síndrome de Apneas e Hipopneas durante el Sueño; FRV: Factores de Riesgo Vascular

Las enfermedades pueden ser comórbidas a través de distintos mecanismos. En primer lugar, puede haber una relación causal uni- o bidireccional entre las dos entidades, como de hecho ocurre entre la migraña y la depresión. Además las enfermedades asociadas pueden tener mecanismos fisiopatológicos comunes; ese sería el caso de las alteraciones de la transmisión serotoninérgica presentes tanto en la migraña como en la depresión. Por último, los dos trastornos pueden llegar a ser comórbidos debido a la presencia de factores genéticos o ambientales que supongan un aumento del riesgo para ambas entidades (Figura 2.1) (Sher *et al*, 2005). Estos mecanismos de comorbilidad podrían ser igualmente aplicables a la migraña y el SPI.

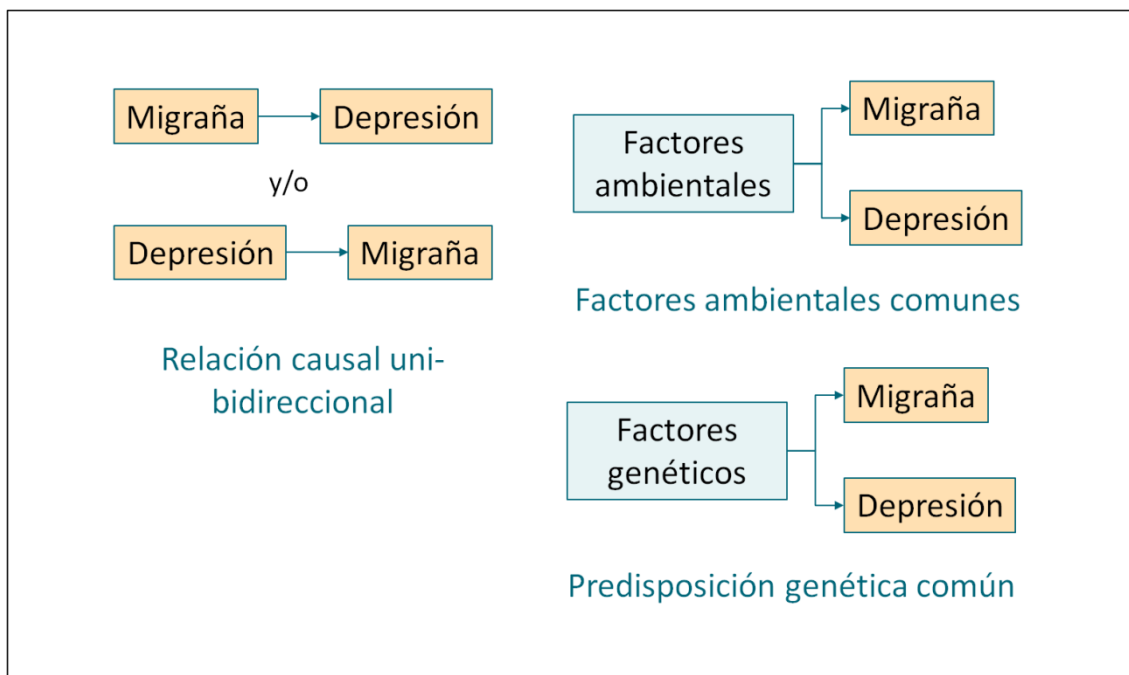


Figura 2.1 Posibles mecanismos de comorbilidad de la migraña y la depresión

1.16 SÍNDROMES DE SENSIBILIDAD CENTRAL

Los llamados síndromes de sensibilidad central (SSC) comprenden diferentes grupos de síndromes con características comunes, como es el fenómeno de la sensibilización central. Además, todos ellos tienen una fisiopatología semejante y unos síntomas acompañantes comunes. Así, procesos como el síndrome de fibromialgia, el

síndrome de fatiga crónica, el síndrome de intestino irritable, la migraña o la cefalea de tensión, el SPI, los MPP durante el sueño, la dismenorrea primaria, la cistitis intersticial o el síndrome de la articulación temporo-mandibular y otras enfermedades crónicas dolorosas similares comparten una serie de síntomas generales y crónicos (dolor, cansancio, alteraciones del sueño, trastornos digestivos urinarios, etc.) que se basan en la sensibilización central (Figura 2.2).

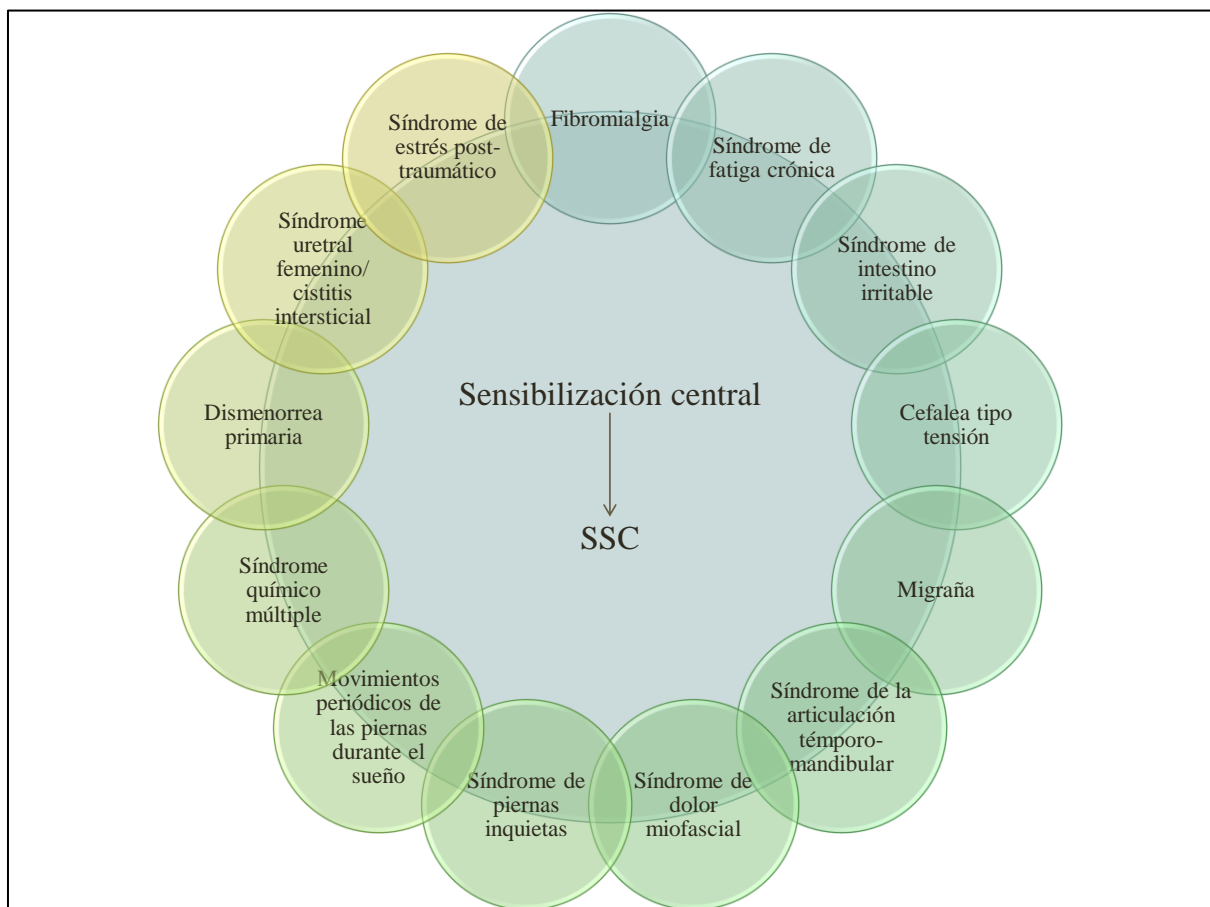


Figura 2.2 Trastornos que conforman los SSC y su mecanismo fisiopatológico común: la sensibilización central. Modificado de Yunus. *Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness*. Semin Arthritis Rheum, 2008 (SSC: Síndromes de Sensibilidad Central)

La sensibilización central se caracteriza por hiperalgesia (respuesta exagerada al dolor frente a un estímulo que en condiciones normales ya es doloroso, como por ejemplo la presión), alodinia (dolor ocasionado por un estímulo normalmente no

doloroso, como por ejemplo tocar o masajear), expansión del campo receptivo (dolor más allá de la zona de inervación periférica), descarga electrofisiológica prolongada y cualidad del dolor no placentera una vez aplicado el estímulo (sensación de quemazón, entumecimiento) (Yunus, 2007; Yunus, 2008). Asimismo, se ha descubierto que en la sensibilización central se produce una hiperexcitabilidad de las neuronas del SNC a los distintos estímulos periféricos que provoca una hiperrespuesta a los mismos, y se mantiene en el tiempo a pesar de la desaparición del estímulo. Además, en los SSC existe una disregulación neurosensorial que va a provocar alteraciones neuroendocrinas y del sistema inmunológico, desarrollándose un círculo vicioso que es el origen de los múltiples síntomas y síndromes que aparecen en este proceso. Dentro de este grupo de síntomas cabe mencionar que hay una relación causal entre el sueño y la sensibilización central. También existen factores psicológicos, como la ansiedad, el estrés y la depresión, que se encuentran asociados con la sensibilización central y que contribuyen al dolor, la fatiga y la pérdida de sueño.

La alodinia es un síntoma de sensibilización central y es común en la migraña. Alrededor del 75% de los pacientes migrañosos experimentan alodinia y esta con frecuencia excede la zona de dolor de la migraña (Burstein *et al*, 2004; Burstein y Jakubowski, 2004). Por otra parte, en un estudio en pacientes con SPI se observó una hiperalgesia mecánica estática al pinchazo que mejoró al utilizar fármacos agonistas dopaminérgicos. Los investigadores sugirieron que en el SPI puede existir un fenómeno de sensibilización central en las neuronas espinales, debido a una alteración en la inhibición descendente que involucra al sistema dopaminérgico espinal (Stiasny-Kolster *et al*, 2007).

1.17 COMORBILIDAD ENTRE LA MIGRAÑA Y EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

En algunos estudios de casos y controles (Rhode *et al*, 2007; D'Onofrio *et al*, 2008; Chen *et al*, 2010; Suzuki *et al*, 2011) y en estudios poblacionales (Schürks *et al*, 2012; Winter *et al*, 2012) se ha observado un incremento en la prevalencia del SPI en pacientes migrañosos en comparación con controles sin migraña o con la población

general. En el trabajo realizado por Chen *et al* (2010), se analizó la frecuencia del SPI en distintos grupos de cefaleas primarias (migraña, cefalea tensional y cefalea en racimos). La prevalencia del SPI en los pacientes con migraña fue mucho mayor (11,4%) que en los otros tipos de cefaleas estudiados (cefalea tensional 4,6% y cefalea en racimos 2,0%). Más adelante, en una revisión sistemática realizada por Cannon y Larner (2011), se analizaron ocho estudios epidemiológicos sobre la asociación entre el SPI y la migraña. A partir de los datos obtenidos, se llegó a la conclusión de que esta asociación es real y se sugirió, además, que ambas entidades podrían compartir determinados mecanismos fisiopatológicos.

Esta comorbilidad se ha confirmado en muestras más representativas. Así, en un estudio poblacional llevado a cabo con una muestra de 31.370 mujeres se observó una asociación estadística entre la migraña activa, con episodios de migraña en el último año, y la presencia de SPI. Sin embargo, no se encontró un aumento del riesgo de SPI en las mujeres migrañosas que no habían presentado episodios en el último año (Schurks *et al*, 2012). Asimismo, en otro estudio poblacional realizado por los mismos autores se demostró una asociación significativa entre la migraña y el SPI en una muestra de 22.926 hombres (Winter *et al*, 2012). En otro trabajo se reclutaron 63 pacientes que presentaban migraña con aura, procedentes de distintos centros de Italia, y se encontró que el número de afectados por SPI era similar al de la población general. Con los resultados obtenidos, los investigadores se plantearon que la asociación entre la migraña y el SPI podría llegar a ser específica para el subtipo de migraña sin aura (D'Onofrio *et al*, 2011).

En un estudio reciente realizado por Schürks *et al* (2014) se revisaron todos los trabajos publicados en la literatura científica sobre la asociación entre el SPI y la migraña. Se seleccionaron 24 estudios que analizaban la prevalencia del SPI en pacientes con migraña, y viceversa. Las cifras de prevalencia del SPI en la migraña se situaron entre el 8,7% y el 39%, y no se detectaron diferencias significativas entre ambos sexos o entre los subtipos de migraña (con y sin aura). Por otro lado, la prevalencia de migraña en el SPI osciló entre el 15,1% y el 62,6%. A partir de estos resultados, los autores concluyeron que existe una comorbilidad entre el SPI y la

migraña. No obstante, el grado de asociación parece estar muy determinado por el diseño de los estudios.

Se han analizado diversos factores que pueden tener una influencia en la comorbilidad entre ambas enfermedades. Así, en varios trabajos se ha demostrado que la presencia de SPI en la migraña se asocia a una peor calidad de sueño. Además, los mismos autores han detectado mayores niveles de ansiedad y depresión en los pacientes con migraña y SPI que en migrañosos sin SPI (Chen *et al*, 2010; Suzuki *et al*, 2011; D`Onofrio *et al*, 2011). Se considera que la alteración del sueño es consecuencia del SPI y que puede actuar como un activador de la migraña (Cannon y Larner, 2011). De hecho, se ha observado una relación entre la migraña y diversos trastornos del sueño (Cevoli *et al*, 2012).

En realidad la migraña y el SPI pueden coexistir por distintos factores o mecanismos de comorbilidad, como son la disfunción dopaminérgica, la presencia de un origen genético común o los trastornos del sueño, entre otros. La identificación de estos factores podría aumentar nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de la migraña y el SPI, y además podría ayudarnos a mejorar el manejo clínico de los pacientes.

2. JUSTIFICACIÓN

El síndrome de piernas inquietas (SPI) y la migraña son dos enfermedades comunes, que afectan a la calidad de vida y generan discapacidad en los pacientes que las padecen. En varios estudios recientes se ha detectado una mayor prevalencia de SPI entre los pacientes con migraña que en la población control. Son varias las hipótesis propuestas para explicar una asociación entre el SPI y la migraña. Ambas entidades parecen compartir mecanismos fisiopatológicos comunes y, además, cada una de ellas puede influir en el curso clínico de la otra.

Nuestro trabajo tiene como particularidad ser el primero que se realiza en España acerca de este tema y presentar un diseño diferente al de los realizados hasta la fecha. En lugar de analizar la prevalencia de SPI en pacientes con migraña, pretendemos determinar la prevalencia de migraña en una muestra de pacientes con SPI y compararla con la de un grupo control.

Consideramos que los resultados de nuestro estudio podrían ser lo suficientemente significativos como para apoyar una conexión fisiopatológica entre las dos enfermedades. Más allá del interés científico, la confirmación de una posible comorbilidad puede tener importancia en el manejo práctico de los pacientes.

3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

1. La prevalencia de migraña es mayor en los pacientes con síndrome de piernas inquietas (SPI) que en los sujetos sin SPI.
2. Cuanto mayor es la gravedad del SPI, mayor es la prevalencia de migraña.
3. En los pacientes con SPI, la presencia de trastornos del sueño se asocia a una mayor prevalencia de migraña.
4. En los pacientes con SPI, la presencia de trastornos ansioso-depresivos se asocia a una mayor prevalencia de migraña.
5. En los pacientes con SPI, el sobrepeso se asocia a una mayor prevalencia de migraña.
6. Cuando se controlan los demás factores, los fármacos empleados para el SPI no condicionan de forma significativa la presencia de migraña.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4.1 OBJETIVO PRIMARIO

Comparar las tasas de prevalencia de migraña en pacientes con síndrome de piernas inquietas (SPI) y sujetos no afectados por SPI.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar si la gravedad del SPI guarda relación con la presencia de migraña.
2. Analizar si los trastornos del sueño asociados al SPI guardan relación con la presencia de migraña.
3. Analizar si los posibles trastornos ansioso-depresivos asociados al SPI guardan relación con la presencia de migraña.
4. Analizar si el índice de masa corporal (IMC) guarda relación con la presencia de migraña.
5. Analizar si los fármacos empleados en los pacientes con SPI se relacionan de algún modo con la presencia de migraña.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE INVESTIGACION Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio de casos y controles para analizar la presencia de migraña en pacientes diagnosticados de síndrome de piernas inquietas (SPI) y en controles emparejados por sexo y edad.

5.2. GRUPOS DE ESTUDIO

5.2.1 Casos

Como casos se seleccionaron todos los pacientes con edades comprendidas entre los 28 y los 65 años que habían sido registrados con el diagnóstico de SPI en la base de datos de la Unidad del Sueño del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid a lo largo de 10 años (2003-2012). Todos los casos habían sido diagnosticados de SPI por un neurofisiólogo experto en trastornos del sueño, de acuerdo con los criterios del Grupo Internacional para el Estudio del SPI (*International Restless Legs Syndrome Study Group*, IRLSSG; Allen *et al*, 2003). Para el reclutamiento se estableció contacto con los pacientes por vía telefónica y se verificó que todos ellos cumplieran los criterios diagnósticos de SPI. Finalmente se seleccionaron 49 pacientes y dos fueron excluidos por no otorgar su consentimiento informado.

En el momento del diagnóstico, 22 de los 47 pacientes que finalmente entraron en el estudio se sometieron a un registro polisomnográfico durante la noche (PSG), realizado según las recomendaciones de la Academia Americana de Sueño (Kushida *et al*, 2005). Los parámetros registrados incluyeron electroencefalograma (EEG, registro central), electromiograma (EMG) en mentón y músculos tibiales anteriores, electro-oculograma (EOG) derecho e izquierdo, flujo aéreo naso-bucal, esfuerzo tóraco-abdominal, electrocardiograma (EKG), ronquido y posición corporal. Se analizaron las

siguientes variables: latencia de sueño, tiempo total de sueño, eficiencia de sueño, presencia de apneas obstructivas (reducción del flujo aéreo >50% durante al menos 10 segundos) e hipopneas (reducción del flujo aéreo <50% durante al menos 10 segundos y con una desaturación de la oxihemoglobina $\geq 3\%$ o un despertar transitorio), así como la presencia de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (MPPS), con o sin despertares, y durante la vigilia (MPPV), con el paciente en reposo (Montplaisir *et al*, 1998; Academia Americana del Sueño, 2005). Se diagnosticó síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS) si el índice de apneas (IA) era ≥ 5 por hora de sueño o el índice de apneas-hipopneas (IAH) era ≥ 10 por hora de sueño. Para la medición de los MPP no se consideraron los movimientos de extremidades relacionados con eventos respiratorios. En los pacientes que ya estaban recibiendo tratamientos farmacológicos para el SPI, se suspendió el tratamiento al menos un mes antes de la realización del PSG.

En todos los pacientes se llevaron a cabo pruebas de laboratorio para descartar la presencia de enfermedades asociadas con el SPI, como deficiencia de hierro (niveles de ferritina en sangre < 50 ng/ml), diabetes, insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular <60 ml/min por 1,73 m² de superficie corporal) e hipotiroidismo. Además se realizaron exploraciones neurológicas y/o electromiográficas para evaluar la posibilidad de neuropatía periférica.

5.2.2 Controles

Los controles se seleccionaron de forma aleatoria a partir de la base de datos del Servicio de Preanestesia del Hospital Clínico San Carlos. Se realizó un emparejamiento por edad (± 2 años) y sexo con los controles, en proporción 1:1. Se excluyeron los pacientes con criterios clínicos de SPI, los pacientes neuroquirúrgicos y los que padecían enfermedades agudas graves o terminales, así como los que renunciaron a participar. Los pacientes incluidos estaban pendientes de cirugía ortopédica (n=18), ginecológica (n=10), general o digestiva (n=11), urológica (n=3) otorrinolaringológica (n=2), cardiológica (unidad de arritmias; n=2) o torácica (n=1).

En los controles, la ausencia de SPI se confirmó mediante un cuestionario de detección que contiene preguntas sobre los cuatro criterios diagnósticos establecidos por la IRLSSG (Allen *et al*, 2003). Este cuestionario se ha validado en castellano como test de cribado de SPI en el estudio DECODE (Baos-Vicente *et al*, 2009; Anexo I). Los participantes que contestaron afirmativamente a las cuatro preguntas se excluyeron del estudio.

5.3 VARIABLES DE EVALUACIÓN

5.3.1 Variable principal (variable dependiente)

- Prevalencia de migraña, según un cuestionario diagnóstico adaptado y validado para encuesta telefónica asistida por ordenador (CATI, *Computer Assisted Telephone Interview*; Porta-Ettesam *et al*, 2010; Anexo II).

5.3.2 Variables demográficas

- Sexo (mujer/varón)
- Edad (años)

5.3.3 Variables clínicas relevantes

- Gravedad del SPI, según la escala internacional de valoración del SPI (IRLS, *International Restless Legs Syndrome Rating Scale*; Walters *et al*, 2003; Anexo III).
- Calidad del sueño, medida a través del índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*; Buysse *et al*, 1989; Anexo IV).
- Presencia de trastornos emocionales, medidos a través de la escala de ansiedad de Zung (Zung A; Lusilla *et al*, 1990; Anexo V) y la escala de depresión de Zung (Zung D; Conde López *et al*, 1975; Anexo VI).

- Índice de masa corporal (IMC), calculado según la fórmula $IMC = \text{Peso (kg)} / [\text{Estatura (m)}]^2$.
- Presencia de enfermedades asociadas al SPI, como ferropenia, diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, neuropatía periférica o enfermedad de Parkinson.
- Presencia de SAHS u otros trastornos del sueño.
- Uso de fármacos antidepresivos, benzodiacepinas, neurolépticos, agonistas dopaminérgicos, neuromoduladores, analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opiáceos y suplementos de hierro en el último año, recogido a partir de la entrevista y de las historias clínicas.

5.4 PROTOCOLO Y RECOGIDA DE DATOS

5.4.1 Protocolo y fases del estudio

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos con el código 12/211-E (V. Anexo VII). A todos los pacientes se les solicitó consentimiento informado (V. Anexos VIII-XI). Dos investigadores expertos en cefaleas fueron los encargados de realizar las entrevistas, y a cada uno de ellos se le asignó un número igual de casos y de controles. Estos investigadores no eran ciegos en cuanto a la condición de grupo de los participantes. No obstante, aplicaron el mismo cuestionario para la detección de migraña a los pacientes con SPI y a los controles.

La recogida de datos se llevó a cabo en dos fases, que se esquematizan en el diagrama de la Figura 5.1. En una primera fase se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de SPI registrados en la base de datos de la Unidad de Sueño del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico San Carlos entre los años 2003 y 2012, con edades en el rango establecido. A continuación se les entrevistó por vía telefónica,

una vez obtenido su consentimiento verbal (V. Anexo VIII). Se aplicó el cuestionario CATI para determinar la presencia de migraña (V. Anexo II). Con los datos de este cuestionario, los pacientes que tenían migraña se clasificaron según la migraña estuviera activa (al menos un episodio de migraña en el último año) o inactiva (sin episodios en el último año) y según hubiera, o no, auras asociadas.

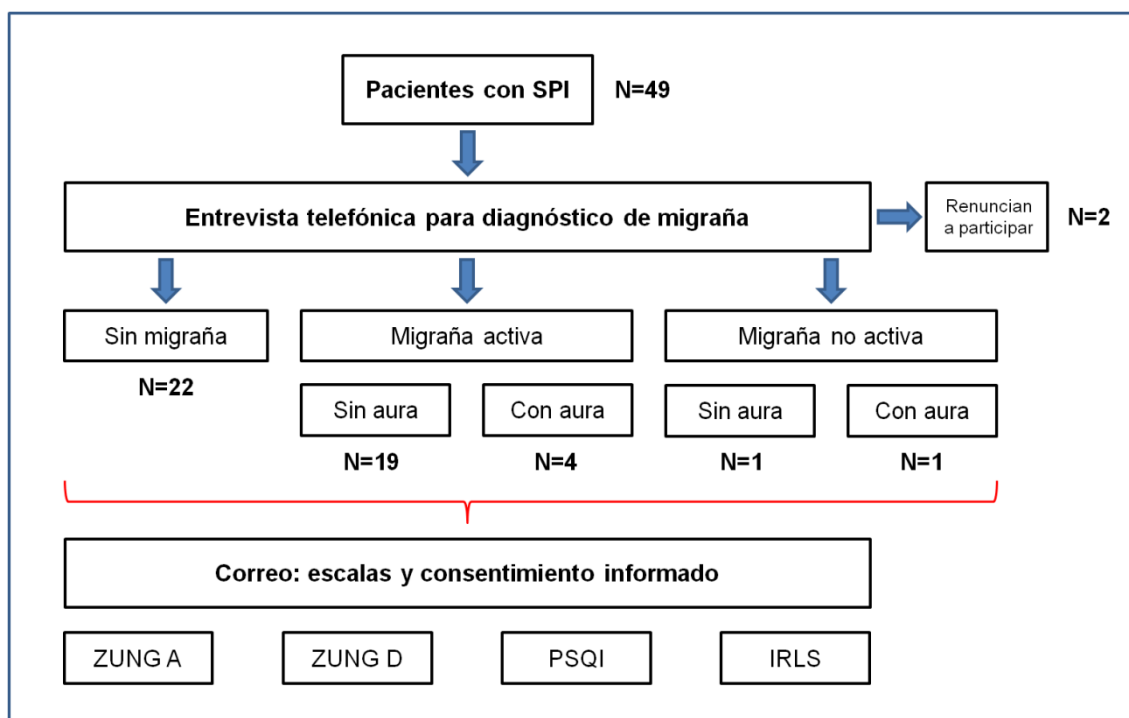


Figura 5.1 Protocolo y resultados en los pacientes con síndrome de piernas inquietas (SPI: síndrome de piernas inquietas; ZUNG A: escala de Zung para valorar ansiedad; ZUNG D: escala de Zung para valorar depresión; PSQI: índice de calidad de sueño de Pittsburgh; IRLS: escala internacional para valorar la gravedad del SPI)

En una segunda fase se les enviaron por correo postal o por correo electrónico, según su preferencia, los cuestionarios para evaluar la gravedad del SPI (IRLS; V. Anexo III), la calidad de sueño (PSQI; V. Anexo IV) y los niveles de ansiedad y depresión (escalas de Zung A y D; V. Anexos V y VI). Estas escalas están diseñadas para ser cumplimentadas como cuestionarios auto-administrados. Junto con los cuestionarios se les hizo llegar un pequeño texto informativo, así como la hoja de consentimiento informado con la firma del investigador (V. Anexo IX). A los

participantes se les facilitó un sobre con franqueo en destino para que pudieran devolver todos los documentos cumplimentados.

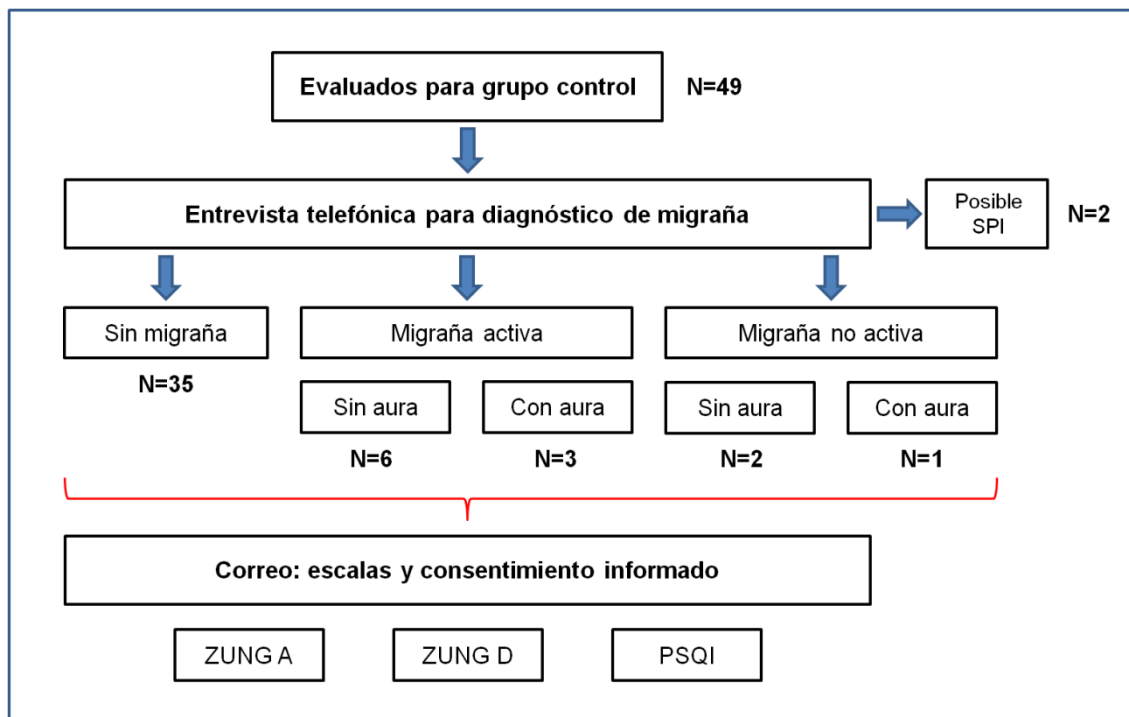


Figura 5.2 Protocolo y resultados en los pacientes del grupo control (SPI: síndrome de piernas inquietas; ZUNG A: escala de Zung para valorar ansiedad; ZUNG D: escala de Zung para valorar depresión; PSQI: índice de calidad de sueño de Pittsburgh)

Siguiendo el mismo protocolo, se entrevistó por vía telefónica los pacientes del grupo control tras obtener su consentimiento informado verbal (V. Anexo X). La ausencia de SPI se confirmó mediante el cuestionario con preguntas sobre los cuatro criterios diagnósticos establecidos por el IRLSSG (*International Restless Legs Syndrome Study Group*) (V. Anexo I). Aquellos participantes que respondieron afirmativamente a las cuatro preguntas ($n=2$) se excluyeron del estudio (Figura 5.2). En cambio, los participantes que dieron respuestas positivas a menos de cuatro preguntas (1 pregunta, $n=5$; 2 preguntas, $n=6$; 3 preguntas, $n=2$) no fueron excluidos. Se estableció contacto personal con cada uno de estos pacientes, y se consideró que sus síntomas eran inespecíficos o bien que eran atribuibles a otros trastornos distintos del SPI (como éstasis venosa y edema de miembros inferiores). Para evaluar la presencia de migraña, la calidad de sueño y los trastornos emocionales se emplearon los mismos instrumentos

que se habían utilizado en el grupo con SPI. También en el grupo control se registraron los datos demográficos, el índice de masa corporal (IMC), la presencia de trastornos relacionados con el sueño y los tratamientos farmacológicos relevantes.

5.4.2 Detección de migraña mediante cuestionario telefónico

Para la detección de migraña en las entrevistas telefónicas se empleó el cuestionario CATI (*Computer Assisted Telephone Interview*; V. Anexo II). Este cuestionario ha sido diseñado para su aplicación por vía telefónica y se basa en los criterios diagnósticos de migraña de la segunda edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-II, *International Classification of Headache Disorders, 2nd edition*; *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*, 2004). La versión en castellano se ha validado previamente y se ha aplicado en un estudio poblacional realizado en España (Porta-Ettesam *et al*, 2010; Matías-Guiu *et al*, 2011). El cuestionario CATI recoge preguntas sobre las cefaleas recientes o pasadas y sus principales características, incluyendo número y duración de los episodios, grado de discapacidad, intensidad, cualidad y localización del dolor, exacerbación por la actividad física, y aparición de náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia y auras típicas visuales o sensitivas.

A partir de las respuestas de los participantes, se determinó si los participantes tenían migraña con aura (categoría 1.1), migraña sin aura (categoría 1.2) o migraña probable (categoría 1.6), según los criterios diagnósticos de la ICHD-II. Para el diagnóstico de migraña sin aura se debían cumplir los siguientes criterios: A (5 o más ataques en toda la vida), B (duración de los ataques entre 4 a 72 horas), C (al menos 2 de las siguientes características: localización unilateral; cualidad pulsátil; dolor moderado o intenso; exacerbación con el movimiento), D (al menos uno de los siguientes síntomas: náuseas y/o vómitos; foto y fonofobia) y E (no atribuido a otro trastorno). Para el diagnóstico de migraña con aura, los encuestados debían cumplir los criterios de migraña con aura típica de la ICHD-II: A (2 o más ataques), B (aura con al menos una de la siguientes características: síntomas visuales totalmente reversibles, incluyendo fenómenos positivos –p.ej., luces brillantes, puntos o líneas– y/o negativos– p.ej., pérdida de visión–; síntomas sensitivos totalmente reversibles, positivos–

parestias– o negativos –hipoestesia, y trastornos del lenguaje totalmente reversibles), C (al menos 2 de las siguientes características: síntomas visuales homónimos y/o sensitivos unilaterales; al menos uno de los síntomas del aura se desarrolla gradualmente durante 5 o más minutos y/o diferentes síntomas de aura aparecen en sucesión de 5 o más minutos; cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos), D (una cefalea con criterios de migraña con aura comienza coincidiendo con el aura o en los 60 minutos siguientes) y E (no atribuido a otra enfermedad). Al igual que en otros estudios epidemiológicos (Matías-Guiu *et al*, 2011), se incluyeron los casos en los que faltaba uno de los criterios para el diagnóstico de migraña sin aura o con aura y que presentaban, por tanto, migraña probable. Antes de proseguir con los análisis, estos casos de migraña probable se clasificaron junto con aquellos que cumplían estrictamente los criterios diagnósticos de migraña sin aura o de migraña con aura.

5.4.3 Evaluación de la gravedad del síndrome de piernas inquietas

La gravedad del SPI se valoró mediante la escala IRLS (*International Restless Legs Syndrome Rating Scale*; V. Anexo III). Se trata de un instrumento validado que se ha utilizado con frecuencia como variable principal en estudios de evaluación de la intensidad del SPI (Walters *et al*, 2003). Consta de 10 preguntas, que se puntúan en una escala tipo Likert de 5 puntos (0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave, 4 = muy grave). La puntuación total se calcula sumando las puntuaciones de todos los ítems, y su rango oscila entre 0 y 40. Los sujetos cuya puntuación global es 0 no presentan SPI, en rango entre 1 a 10 sufren un SPI leve, de 11 a 20 SPI moderado, entre 21 a 30 presentan un SPI grave y entre 31 a 40 padecen un SPI muy grave.

5.4.4 Evaluación de la calidad del sueño

La calidad de sueño se evaluó mediante el PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*; V. Anexo IV). Este índice se calcula a partir de 19 ítems valorados por el propio paciente y 5 ítems valorados por el compañero/a de cama. Estos 19 ítems analizan los diferentes factores que son determinantes en la calidad del sueño y se agrupan en siete componentes: calidad del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia del sueño, perturbaciones del sueño, uso de medicación para dormir y disfunción diurna.

Cada componente se puntúa de 0 a 3 y de la suma de los siete componentes se obtiene la puntuación total del índice de la calidad de sueño, que oscila entre 0 y 21 puntos (a mayor puntuación, peor calidad de sueño). En el trabajo realizado por Buyse, para un punto de corte de cinco (>5: mala calidad del sueño), la sensibilidad fue del 89,6 % y la especificidad del 86,5 % (Buyse *et al*, 1989).

5.4.5 Evaluación de los niveles de ansiedad y depresión

Para evaluar los trastornos emocionales se utilizaron las escalas de Zung de ansiedad y depresión (Zung A y D; V. Anexo V y VI). Se trata de dos escalas autoaplicadas que contienen 20 frases, la mitad de ellas formuladas en términos positivos y la otra mitad en términos negativos. Tienen gran peso los síntomas somáticos y los cognitivos, con ocho ítems para cada grupo, completándose cada escala con dos ítems referentes al estado de ánimo y otros dos relacionados con síntomas psicomotores.

El paciente no cuantifica la intensidad sino la frecuencia de los síntomas, mediante una escala de Likert de cuatro puntos, que va desde 1 (raramente o nunca) hasta 4 (casi todo el tiempo o siempre). El marco temporal no está claramente establecido, de modo que en unas versiones se le pide al paciente que evalúe la frecuencia de los síntomas de modo indeterminado o con una expresión tal como “recientemente”, mientras que en otras se hace referencia a “su situación actual”, o a la semana previa (Lusilla *et al*, 1990; Conde López *et al*, 1975). La puntuación total se calcula sumando las puntuaciones de todos los ítems, y su rango oscila entre 0 y 80. Los sujetos cuya puntuación global es menor de 40 no presentan alteración del estado de ánimo, en rango entre 40 a 49 sufren ansiedad o depresión leve, de 50 a 59 sufren ansiedad o depresión moderada, entre 60 y 69 presentan ansiedad o depresión graves y, cuando la puntuación global es mayor de 70, se considera que padecen ansiedad o depresión muy graves.

5.5 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se comprobó la homogeneidad de ambos grupos en cuanto a las variables independientes con relevancia clínica. Los datos cuantitativos se expresan como media \pm desviación estándar (DE). La distribución normal de los datos se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba t de Student para muestras emparejadas para analizar las diferencias de las variables cuantitativas (PSQI, Zung A, Zung D, IMC) entre los pacientes y los controles. Por otra parte, el test de McNemar se empleó para analizar las diferencias entre grupos de las variables cualitativas (uso de diferentes fármacos y mala calidad de sueño, definida como PSQI >5). El test de McNemar también se aplicó para analizar las diferencias en la prevalencia de migraña entre los pacientes y los controles. La fuerza de la asociación entre el SPI y la migraña se midió a través de la *odds ratio* (OR) emparejada y ajustada, calculada mediante modelos logísticos condicionales y lineales. Asimismo se llevaron a cabo análisis independientes para cada subtipo de la migraña: activa e inactiva, con y sin aura. Se construyeron modelos de regresión logística multivariado para evaluar la posible influencia de las variables que mostraron una asociación estadística o biológica en el análisis univariado.

Dentro del grupo de SPI, se emplearon pruebas independientes: el test de chi-cuadrado para las variables cualitativas y el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía con corrección de Bonferroni para las variables cuantitativas, con el fin de comparar los subgrupos de pacientes sin migraña, migraña inactiva y migraña activa.

Se rechazaron las hipótesis nulas planteadas con un error alfa menor al permitido (establecido en 0,05). Todos los cálculos se llevarán a cabo con la versión 18.0 del programa estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5.6 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los procedimientos para la ejecución de este estudio siguieron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (*World*

Medical Association, 1964), y revisada por última vez en la 59ª Asamblea General de la misma asociación (*World Medical Association*, 2008). Antes de ser incluidos, todos los pacientes fueron informados sobre los procedimientos y la finalidad del estudio, y otorgaron un consentimiento verbal, a través de la entrevista telefónica, y posteriormente un consentimiento informado por escrito, que hicieron llegar por correo postal. Los resultados se fueron registrando en una base de datos, salvaguardando en todo momento los datos personales de los pacientes, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS CASOS Y LOS CONTROLES

De un total de 49 pacientes con diagnóstico de síndrome de piernas inquietas (SPI), dos pacientes se excluyeron porque no otorgaron su consentimiento informado (Figura 5.1). También se excluyeron dos pacientes del grupo control por contestar afirmativamente a las cuatro preguntas del cuestionario de detección de SPI (Figura 5.2). Finalmente participaron 47 pacientes con SPI (casos), 27 mujeres y 20 hombres, con una edad media de $51,0 \pm 9,6$ años (rango 28-65), y 47 controles emparejados por sexo y edad, con una media de $51,3 \pm 9,6$ años (rango 29-65) (Figura 6.1).

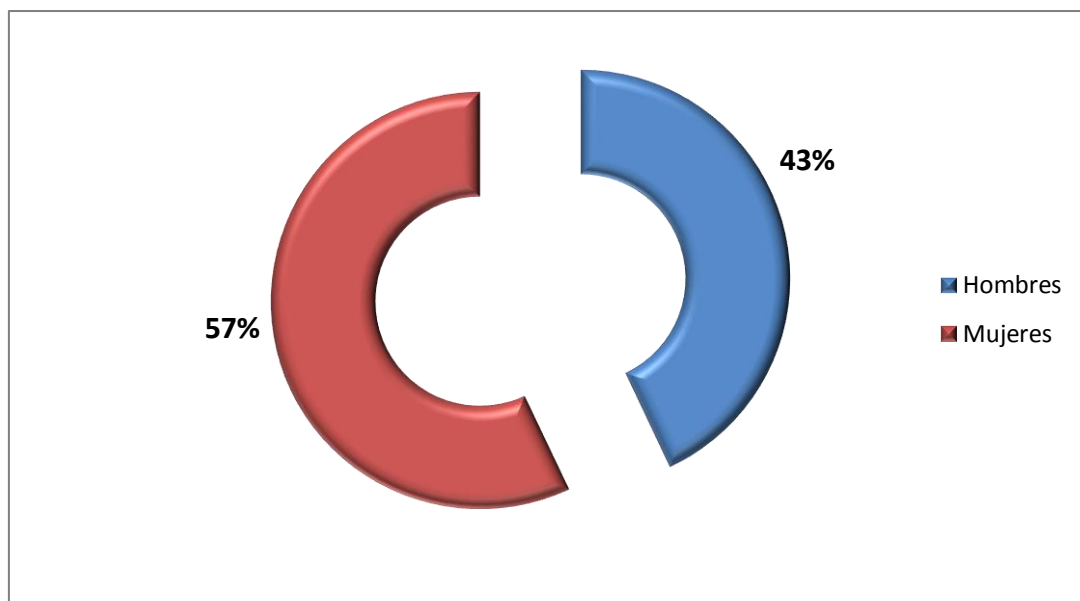


Figura 6.1. Distribución de los pacientes por sexo en ambos grupos, tanto en el grupo de pacientes con síndrome de piernas inquietas como en el grupo control.

Tabla 6.1. Datos demográficos y clínicos en los pacientes con SPI y en los controles.

VARIABLES	Casos con SPI (n=47)	Controles sin SPI (n=47)	Valor de P ^a
Edad, años	51,0 ± 9,6	51,3 ± 9,6	-
Sexo, F / M	57% / 43% (27/20)	57% / 43% (27/20)	-
IMC	26,9 ± 5,3	26,5 ± 4,8	0,711
PSQI	11,4 ± 4,4	7,1 ± 4,2	0,001
Zung A	42,7 ± 9,2	36,8 ± 7,3	0,004
Zung D	45,3 ± 13,0	38,7 ± 9,8	0,021
IRLS	21,1 ± 8,9	-	
Agonistas dopaminérgicos ^b	31,9% (15)	2,1% (1)	<0,001
Neurolépticos ^c	4,3% (2)	2,1% (1)	>0,999
Neuromoduladores	17% (8)	8,5% (4)	0,216
Antidepresivos	40,4% (19)	19,1% (9)	0,024
Benzodiazepinas	44,7% (21)	25,5% (12)	0,052
AINE/ analgésicos	83% (39)	66% (31)	0,058
Opioides	10,6% (5)	10,6% (5)	>0,999

Los datos se presentan como media aritmética ± desviación estándar (DE) o como porcentaje (n).

^aLos valores de p con significación estadística de se destacan en negrita (p <0,05; t de Student para muestras emparejadas; test de Mc Nemar para variables cualitativas).^bQuince pacientes tenían agonistas dopaminérgicos para su SPI; por otra parte un sujeto control recibía agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, aunque nunca había tenido síntomas de SPI.^cNeurolépticos atípicos a dosis bajas prescritos por psiquiatras para tratar síntomas de ansiedad y depresión.

SPI: Síndrome de piernas inquietas; F: Femenino; M: Masculino; IMC: Índice de masa corporal; PSQI: Índice de calidad de sueño de Pittsburg; Zung A: Escala ZUNG de ansiedad; Zung D: Escala Zung de Depresión; IRLS: Escala internacional de gravedad del SPI; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

En la tabla 6.1 se recogen las características demográficas y clínicas relevantes de los dos grupos de estudio.

6.2 GRAVEDAD DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS Y TRASTORNOS ASOCIADOS

En los pacientes con SPI, la puntuación media en la escala de gravedad del SPI (*International Restless Legs Syndrome Rating Scale*, IRLS) fue de $21,1 \pm 8,9$, sobre un máximo de 40 (Tabla 6.1).

En 37 de los casos (78,7%) se detectaron enfermedades o trastornos relacionados con el SPI: ferropenia en el 51,1% (n=24), diabetes mellitus sin evidencia clínica de neuropatía en el 10,6% (n=5), hipotiroidismo sin neuropatía en el 10,6% (n=5), insuficiencia renal crónica sin evidencia clínica de neuropatía en el 4,2% (n=2) y neuropatía alcohólica en el 2,1% (n=1) (Figura 6.2). La ferropenia se encontró asociada a diabetes mellitus en dos casos (4,2%), hipotiroidismo en cuatro casos (8,5%) e insuficiencia renal crónica en dos casos (4,2%). Un caso presentó de forma conjunta hipotiroidismo, ferropenia e insuficiencia renal crónica (2,1%). Los 10 casos restantes (21,2%) no presentaban ninguna enfermedad relacionada, y se consideraron idiopáticos.

En 13 casos (27,7%), se detectó la coexistencia de un síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) con distintos grados de afectación entre leve y grave. El promedio de índices de apneas e hipopneas (IAH) en esos pacientes fue de 25,4 por hora de sueño (rango: 9,1-71,4). Los pacientes sin SAHS que fueron estudiados mediante polisomnografía nocturna (PSG; n=9) tuvieron un promedio de IAH de 3,1 por hora de sueño (rango: 0-7,5). El promedio de eficiencia de sueño fue de 68,9% (rango de 45-92) en el grupo con SAHS y 78,5% (rango de 56-90) en el grupo sin SAHS, mostrando el impacto negativo de las apneas en la estructura o arquitectura del sueño. Todos los pacientes con SAHS grave (IAH ≥ 30 por hora de sueño; 6 pacientes) estaban recibiendo

tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en el momento de realizar este estudio, con una media de presión de 8,8 cm H₂O y un rango de 7-11 cm H₂O.

Se detectaron movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (MPPS) en 13 de los 22 casos estudiados con PSG nocturna, con un índice medio de 40,0 por hora de sueño (rango: 4,4-90,0) y un índice medio de MPPS con despertar de 5,0 por hora de sueño (rango: 1,3-19,1). Además se detectaron movimientos periódicos de las piernas en vigilia (MPPV) en 14 casos, con una tasa superior a 15 por hora.

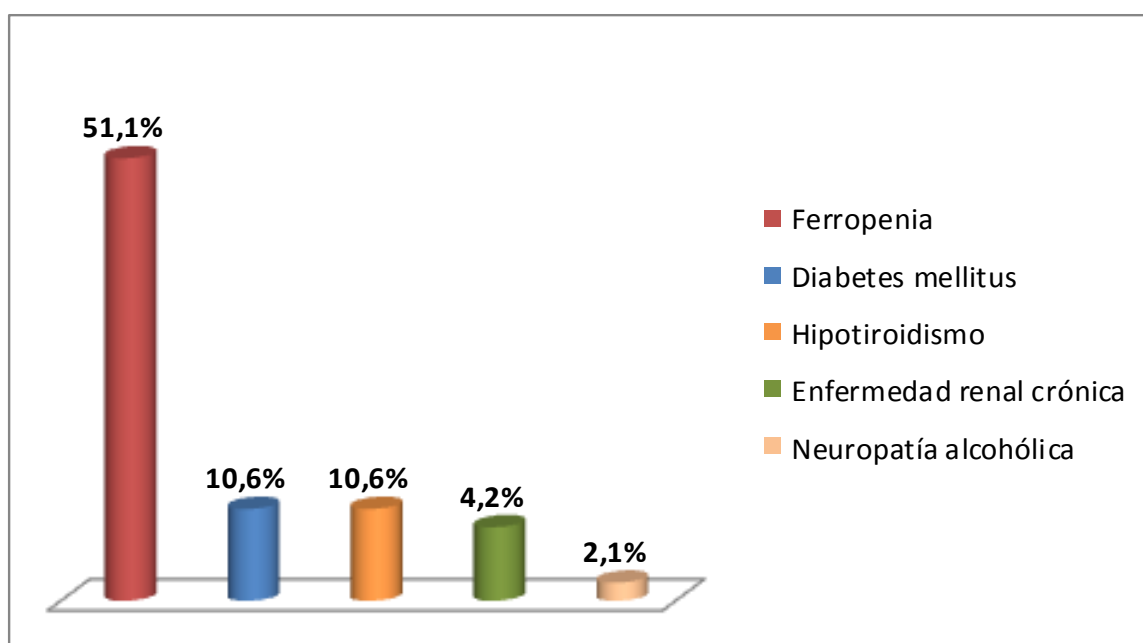


Figura 6.2 Presencia de enfermedades relacionadas con el síndrome de piernas inquietas.

6.3 COMPARACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS RELEVANTES ENTRE CASOS Y CONTROLES

En comparación con los controles, los pacientes con SPI presentaron una peor calidad de sueño (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI: $11,4 \pm 4,4$ vs. $7,1 \pm 4,2$; $P < 0,001$) y niveles más altos de ansiedad (Zung A: $42,7 \pm 9,2$ vs. $36,8 \pm 7,3$; $P = 0,004$) y de depresión (Zung B: $45,3 \pm 13,0$ vs. $38,7 \pm 9,8$; $P = 0,021$; Tabla 6.1). El SPI también

se asoció con un mayor uso de agonistas dopaminérgicos (31,9 vs. 2,1%; $P < 0,001$; Figura 6.3) y de fármacos antidepresivos (40,4 vs. 19,1%; $P = 0,031$; Figura 6.4). No se encontraron diferencias entre grupos en cuanto al índice de masa corporal (IMC) ni en el consumo de benzodiacepinas, neuromoduladores, opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o analgésicos.

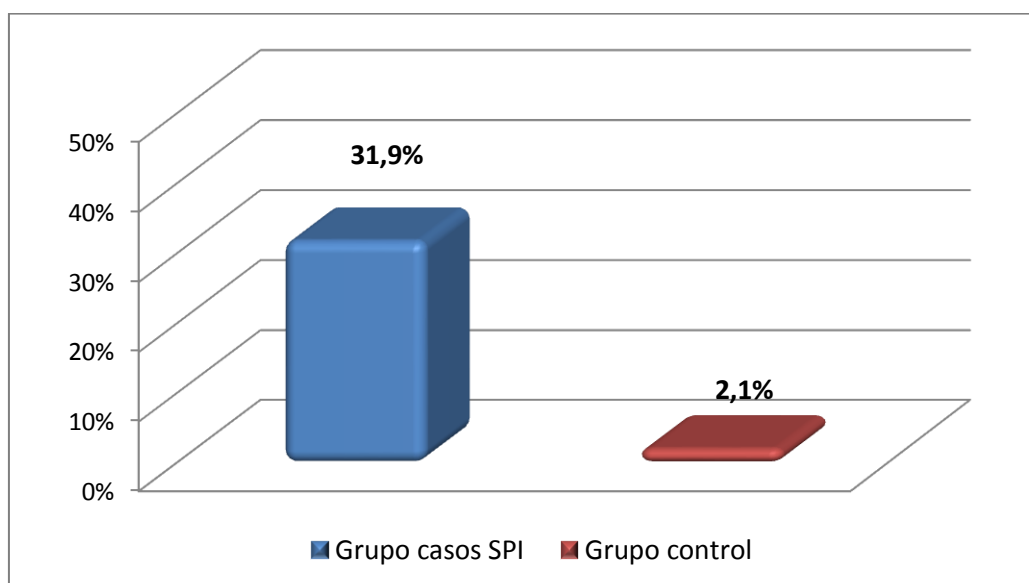


Figura 6.3 Uso de agonistas dopaminérgicos en ambos grupos.

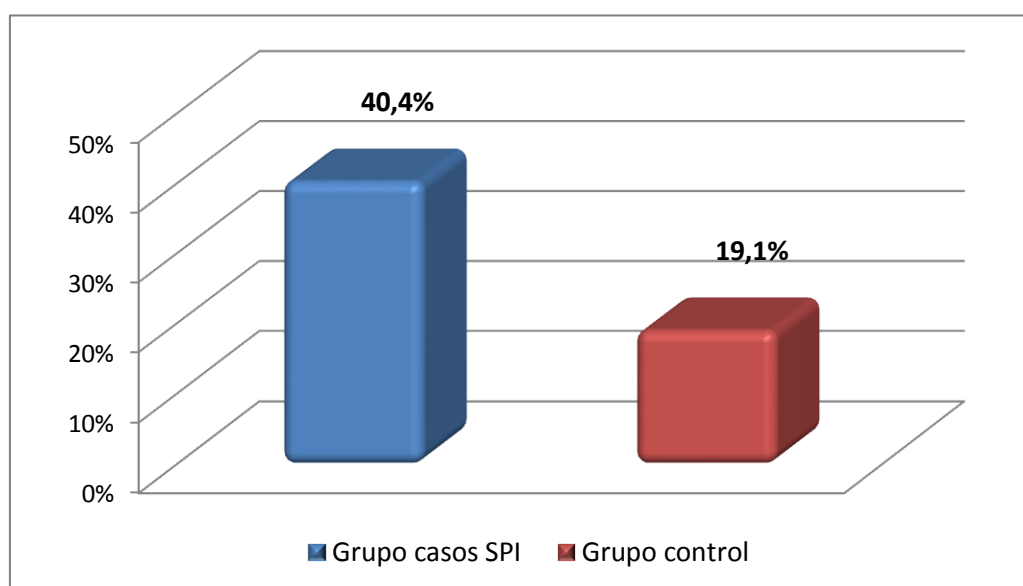


Figura 6.4 Uso de fármacos antidepresivos en ambos grupos.

6.4 PREVALENCIA DE MIGRAÑA EN LOS CASOS Y EN LOS CONTROLES

La prevalencia de migraña a lo largo de la vida fue significativamente más alta en los pacientes con SPI que en el grupo control (53,2% vs. 25,5%; $P = 0,005$), con una *odds ratio* (OR) de 1,3 (intervalo de confianza al 95%, IC 95%: 1,1-1,6; $P = 0,019$). Esta diferencia se debió a una alta prevalencia de migraña activa sin aura en los pacientes con SPI (40,4% vs. 12,8%; $P = 0,001$), con una OR de 1,5 (IC 95%: 1,2-1,8; $P = 0,001$). No hubo asociaciones significativas entre el SPI y la migraña activa con aura o la migraña inactiva (Tabla 6.2; figuras 6.5, 6.6 y 6.7).

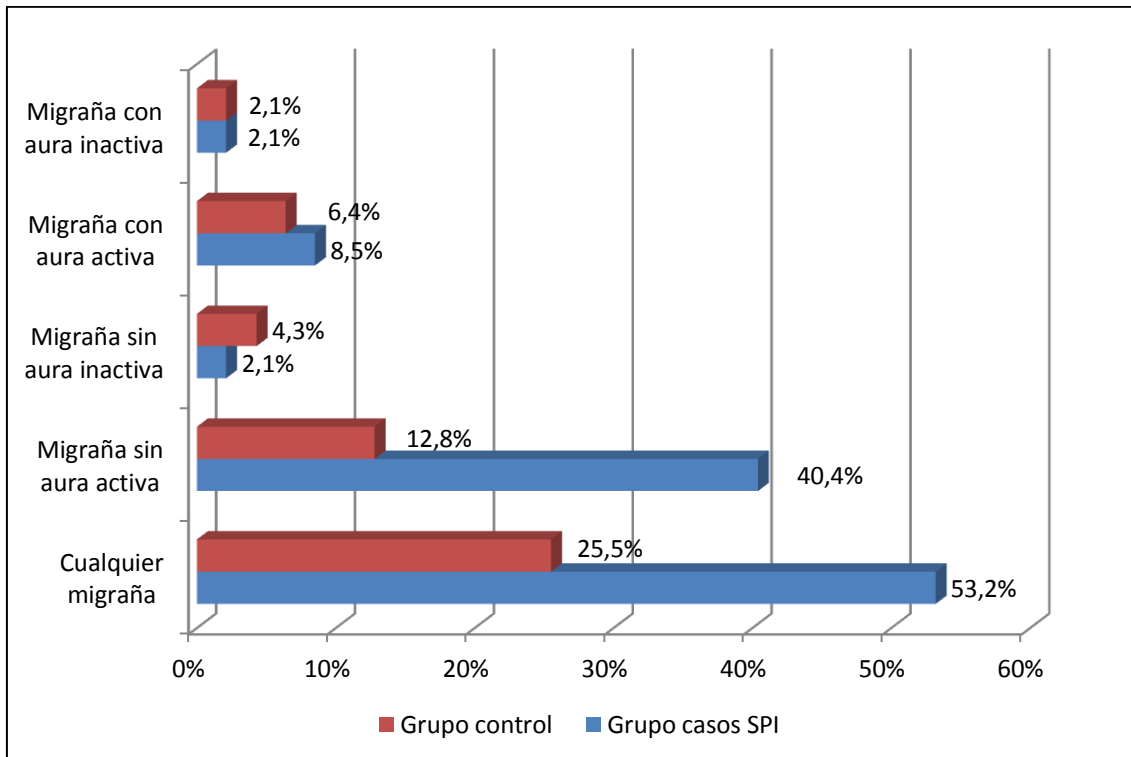


Figura 6.5 Prevalencia de migraña en los casos de SPI y en los controles (hombres y mujeres); SPI: síndrome de piernas inquietas.

Tabla 6.2. Prevalencia de migraña en los pacientes con SPI y el grupo control

	Mujeres		Hombres		Total		<i>P</i> ^a
	SPI (n=27)	Control (n=27)	SPI (n=20)	Control (n=20)	SPI (n=47)	Control (n=47)	
Cualquier migraña	66,7% (18)	33,3% (9)	35 % (7)	15 % (3)	53,2% (25)	25,5% (12)	0,005
Migraña sin aura activa	51,9% (14)	14,8% (4)	25 % (5)	10 % (2)	40,4% (19)	12,8% (6)	0,001
Migraña sin aura inactiva	3,7% (1)	7,4% (2)	0	0	2,1% (1)	4,3% (2)	0,851
Migraña con aura activa	7,4% (2)	7,4% (2)	10 % (2)	5% (1)	8,5% (4)	6,4% (3)	0,370
Migraña con aura inactiva	3,7% (1)	3,1% (1)	0	0	2,1% (1)	2,1% (1)	0,752

Los datos se presentan como porcentaje (n).

^aLos valores de *p* con significación estadística se destacan en negrita ($p < 0,05$; análisis de muestras emparejadas, test de Mc Nemar).

SPI: Síndrome de piernas inquietas.

En el análisis de regresión logística multivariado ajustado por posibles factores de confusión (edad, sexo, calidad de sueño, IMC y presencia de ansiedad o depresión), el SPI siguió mostrando una asociación significativa con cualquier tipo de migraña (OR: 3,8; IC 95%: 1,1-13,3; $P = 0,03$) y con la migraña activa sin aura (OR: 2,7; IC 95%: 1,1-7,2; $P = 0,04$).

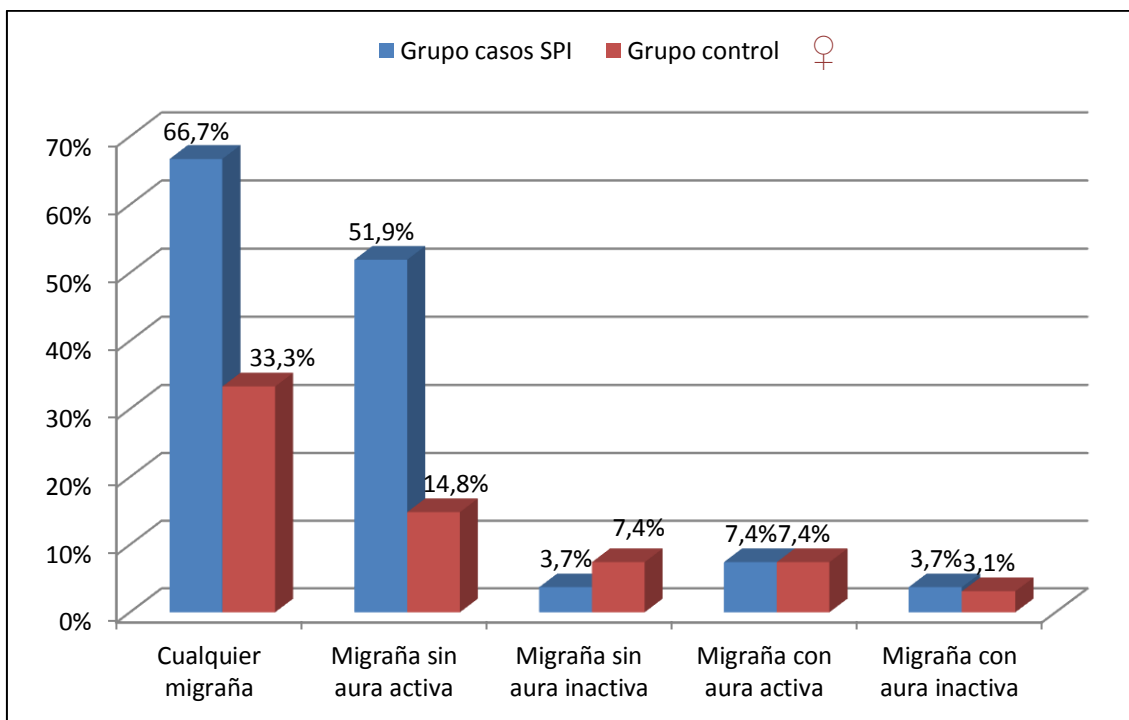


Figura 6.6 Prevalencia de migraña en las mujeres del grupo de SPI y del grupo control (SPI: síndrome de piernas inquietas).

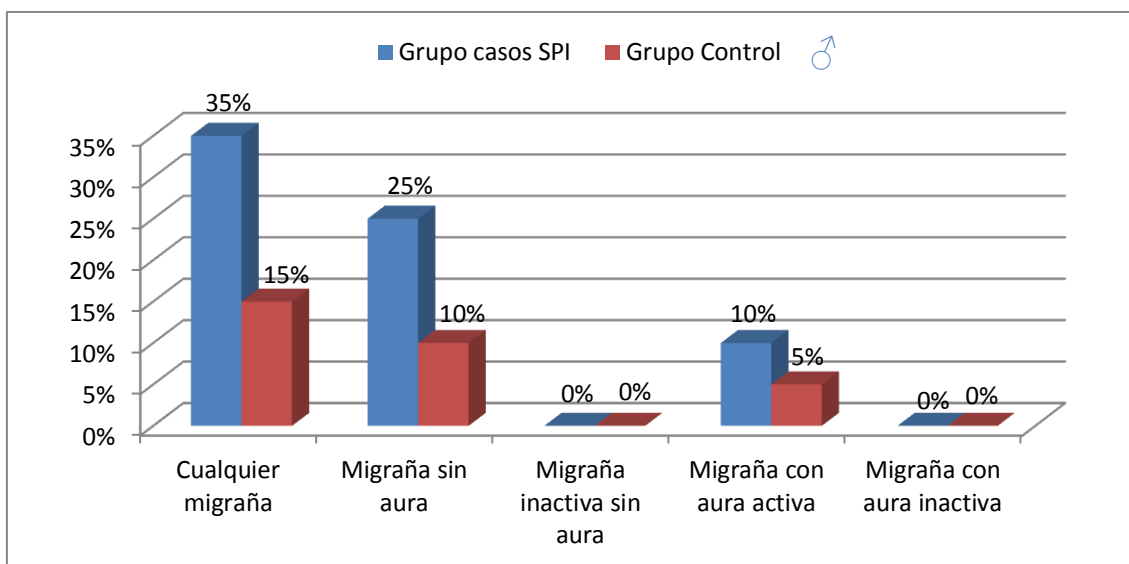


Figura 6.7 Prevalencia de migraña en los hombres del grupo de SPI y del grupo control (SPI: síndrome de piernas inquietas).

6.5 PRESENCIA DE MIGRAÑA Y OTRAS VARIABLES CLÍNICAS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

Dentro del grupo de pacientes con SPI, aquellos en los que se detectó migraña mostraron tendencia a obtener puntuaciones más altas en el índice de calidad de sueño (PSQI) que los que no tenían migraña asociada ($P = 0,086$). Además, entre los pacientes con SPI, hubo una asociación significativa entre la mala calidad de sueño (definida por una puntuación del PSQI >5) y la presencia de migraña ($P = 0,038$; Figura 6.8 y Tabla 6.3). Sin embargo, no se detectaron diferencias en los niveles de ansiedad o depresión, la presencia de obesidad o el uso de agonistas dopaminérgicos. Tampoco se encontró ninguna relación entre la gravedad del SPI y la presencia de migraña.

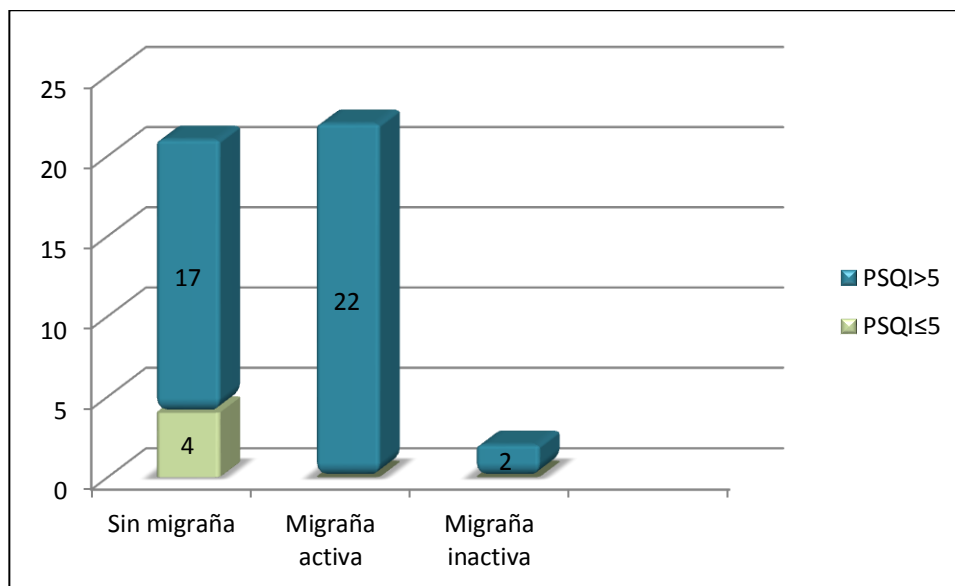


Figura 6.8 Pacientes con SPI con buena ($PSQI \leq 5$) o mala ($PSQI > 5$) calidad de sueño según la presencia de migraña (SPI: síndrome de piernas inquietas; PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*).

Tabla 6.3. Datos clínicos de los pacientes con SPI según la presencia de migraña.

VARIABLES	Sin migraña (n=21)	Migraña activa (n=22)	Migraña inactiva (n=2)	P ^a
IRLS	20,1 ± 8,8	22,6 ± 9,2	16,0 ± 2,8	0,471
IMC ≥30	33,3% (7)	31,8% (7)	0% (0)	0,481
Zung A	40,2 ± 8,8	45,5 ± 9,2	38,5 ± 5,0	0,145
Zung D	43,8 ± 10,1	47,5 ± 15,1	35,5 ± 12,0	0,355
PSQI	9,9 ± 4,9	12,7 ± 3,6	13,0 ± 2,8	0,086
PSQI>5	80,9% (17)	100% (22)	100% (2)	0,038
Agonistas dopaminérgicos	22,7% (5)	43,5% (10)	0% (0)	0,150

Los datos se presentan como media aritmética ± DE o como porcentaje (n).

^a Los valores de p con significación estadística se destacan en negrita (p <0,05; análisis de muestras independientes: análisis de la varianza -ANOVA- de una vía para variables cuantitativas; test de la chi-cuadrado para variables cualitativas).

SPI: Síndrome de piernas inquietas; IRLS: Escala internacional de gravedad del SPI; IMC: Índice de masa corporal; Zung A: Escala Zung de ansiedad; Zung D: Escala Zung de depresión; PSQI: Índice de calidad de sueño de Pittsburgh.

7. DISCUSIÓN

7.1 COMORBILIDAD ENTRE EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS Y LA MIGRAÑA

Este estudio es el primero en analizar la prevalencia de migraña en pacientes con síndrome de piernas inquietas (SPI) y compararla con la de un grupo control. Hemos detectado una mayor frecuencia de migraña, más específicamente migraña sin aura, en los pacientes con SPI que en el grupo control. Estos resultados apoyan la existencia de una comorbilidad entre el SPI y la migraña, como ya lo han propuesto otros autores (Rhode *et al*, 2007; D'Onofrio *et al*, 2008; Chen *et al*, 2010; Suzuki *et al*, 2011; D'Onofrio *et al*, 2011; Schürks *et al*, 2012; Winter *et al*, 2012). En varios estudios recientes de casos y controles (Rhode *et al*, 2007; D'Onofrio *et al*, 2008; Suzuki *et al*, 2011) y en dos estudios poblacionales (Schürks *et al*, 2012; Winter *et al*, 2012) ya se había observado una mayor prevalencia de SPI en pacientes migrañosos que en controles sin migraña o en la población general.

En nuestro estudio el SPI no mostró asociación con la migraña con aura ni con la migraña inactiva, lo que coincide con otros trabajos. Así, en un estudio poblacional llevado a cabo con una muestra de más de 30.000 mujeres en los Estados Unidos (Schürks *et al*, 2012), no se detectó un aumento del riesgo de SPI en las mujeres migrañosas que no habían tenido episodios en el último año. En cambio, sí hubo asociación estadística entre la migraña activa, con episodios de migraña en el último año, y la presencia de SPI. En otro trabajo se reclutaron 63 pacientes con migraña con aura, procedentes de varios centros de Italia (D'Onofrio *et al*, 2011), y se observó que la proporción de afectados por SPI era similar a la de la población general. A partir de estos resultados, los autores italianos se plantearon que la asociación entre migraña y SPI podría ser específica para el subtipo de migraña sin aura. En nuestro trabajo, el número de pacientes en cada subgrupo fue demasiado pequeño como para poder extraer conclusiones definitivas.

7.2 PRESENCIA DE MIGRAÑA Y OTROS FACTORES EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

Los pacientes con SPI y migraña presentaron peor calidad de sueño que los pacientes con SPI no migrañosos, con una mayor puntuación global en la escala de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI) y una mayor proporción de casos con PSQI >5 (equivalente a una mala calidad de sueño). Posiblemente, el subgrupo de pacientes en los que el SPI afecta más al sueño tenga una mayor propensión a sufrir episodios de migraña. Además, la presencia de migraña en los pacientes con SPI podría tener un efecto negativo sobre la calidad de sueño. Cuando se han analizado muestras de pacientes con migraña, la presencia de SPI se ha asociado con una peor calidad de sueño (Chen *et al*, 2010; Suzuki *et al*, 2011; D'Onofrio *et al*, 2011). Por tanto, la presencia conjunta de SPI y migraña puede tener mayor repercusión sobre la calidad del sueño que cada una de las dos entidades por separado.

En nuestros pacientes con SPI, el índice de masa corporal (IMC) no mostró una asociación con la presencia de migraña. Otros autores tampoco han detectado una relación entre el IMC y la presencia de SPI en los pacientes diagnosticados de migraña (D'Onofrio *et al*, 2008; Chen *et al*, 2010; D'Onofrio *et al*, 2011).

Varios autores han observado mayores niveles de ansiedad (Chen *et al*, 2010; D'Onofrio *et al*, 2011) y depresión (Rhode *et al*, 2007; Chen *et al*, 2010; Suzuki *et al*, 2011) en los pacientes con migraña y SPI que en migrañosos sin SPI. Sin embargo, en nuestra muestra de pacientes con SPI no pudimos encontrar una asociación entre los niveles de ansiedad o depresión y la presencia de migraña.

La presencia de migraña tampoco mostró relación con la gravedad del SPI o con el uso de agonistas dopaminérgicos, pese a que estos medicamentos pueden desencadenar episodios de migraña (Young *et al*, 2003; Peroutka *et al*, 1997), al tiempo que los antagonistas de la dopamina pueden tener un efecto antimigrañoso (Silberstein *et al*, 2003).

La interpretación de estos resultados debe hacerse con cautela. Es posible que la relación entre la presencia de migraña y alguna de las variables clínicas no llegara a alcanzar la significación estadística por el reducido tamaño de la muestra.

7.3 POSIBLES CONEXIONES FISIOPATOLÓGICAS ENTRE LA MIGRAÑA Y EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

Se han propuesto distintas hipótesis para explicar la comorbilidad entre la migraña y el SPI, fundamentalmente las posibles conexiones fisiopatológicas a través de un desequilibrio dopaminérgico en el sistema nervioso central (SNC), la presencia de trastornos del sueño o la existencia de una base genética común.

7.3.1 Desequilibrio dopaminérgico y alteración del metabolismo del hierro

A pesar de que el mecanismo fisiopatológico del SPI sigue siendo un tema de controversia, la hipótesis biológica más plausible relaciona este síndrome con una disfunción del sistema dopaminérgico en el SNC (Ferrini-Strambi *et al*, 2009). Se ha propuesto que puede existir una alteración de la vía dopaminérgica nigroestriada. De hecho, mediante tomografía de emisión de positrones (PET) se ha podido detectar una hipofunción de la vía nigroestriada, con leve descenso de la captación de 18-fluorodopa (¹⁸F-DOPA) (Turjanski *et al*, 1999; Ruottinen *et al*, 2000), así como una discreta reducción de la unión a receptores D2 postsinápticos del radiofármaco ¹¹C-raclopride (Turjanski *et al*, 1999). Los estudios de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con el radiofármaco 123-iodobenzamida (IBZM) también han mostrado un descenso en la unión a receptores D2 postsinápticos (Michaud *et al*, 2002a). Otros autores sugieren que el principal trastorno fisiopatológico del SPI podría localizarse en la vía dopaminérgica diencefaloespinal como consecuencia de la afectación del núcleo hipotalámico A11, único grupo celular del encéfalo desde el que parten axones dopaminérgicos hacia la médula (Ondo *et al*, 2000; Clemens *et al*, 2006). Existen modelos experimentales que avalan esta hipótesis, al demostrar que las lesiones de dicho núcleo hipotalámico producen un fenotipo similar al SPI en el animal de experimentación (Clemens *et al*, 2006; Ondo *et al*, 2007). La espectacular mejoría que

perciben los pacientes al iniciar un tratamiento con agonistas dopaminérgicos apoya todos estos argumentos (Ferrini-Strambi *et al*, 2008).

La dopamina también se ha visto implicada en la patogenia de la migraña. En concreto, se ha propuesto que los pacientes migrañosos pueden presentar una hipersensibilidad de los receptores de dopamina cerebrales. Por una parte, la administración de agonistas dopaminérgicos puede desencadenar ataques de migraña (Young *et al*, 2003; Peroutka *et al*, 1997) y, por otra, los antagonistas dopaminérgicos pueden ser efectivos en su tratamiento (Silberstein *et al*, 2003). En esta línea, Cologno *et al* (2008) realizaron un estudio en 164 pacientes con cefalea primaria con el objeto de detectar la presencia de SPI y síntomas dopaminérgicos premonitorios de migraña (somnolencia, náuseas, vómitos, sensación de hambre). Sorprendentemente, observaron una mayor prevalencia de síntomas dopaminérgicos premonitorios en los pacientes migrañosos con SPI que en los pacientes migrañosos que no padecían SPI. En nuestra muestra de pacientes con SPI, no encontramos asociación entre el uso de agonistas dopaminérgicos y la presencia de migraña.

Uno de los trastornos que puede estar relacionado con la disfunción dopaminérgica característica del SPI es la deficiencia de hierro. La deficiencia de hierro está también implicada en la etiopatogenia del SPI y, precisamente, se acepta como una de las causas de este síndrome (Earley *et al*, 2009). En distintos trabajos se ha mostrado una asociación entre las concentraciones bajas de ferritina, cuando se miden en el líquido cefalorraquídeo, y los síntomas del SPI (Earley *et al*, 2000; Earley *et al*, 2002; Kryger *et al*, 2002; Earley *et al*, 2004; Mizuno *et al*, 2005). Por otro lado, en algunos pacientes migrañosos se ha detectado la existencia de depósitos de hierro en determinadas localizaciones del SNC (Kruit *et al*, 2009). Posiblemente exista una relación entre el hierro cerebral y el metabolismo de la dopamina, ya que el hierro es un cofactor de la tiroxina-hidroxilasa, enzima que resulta necesaria para la síntesis de dopamina (Allen *et al*, 2001; Kryger *et al*, 2002)

En estudios experimentales se ha demostrado que la deficiencia de hierro citosólico en los animales se relaciona con un incremento de la actividad de la tiroxina-hidroxilasa en la sustancia negra y una disminución de los receptores dopaminérgicos

D2 en el estriado (Erikson *et al*, 2001), una hipofunción del transportador de dopamina de la superficie celular (DAT) (Erikson *et al*, 2000) y un aumento de los niveles de la dopamina extracelular y de la amplitud del ritmo circadiano de estos niveles (Bianco *et al*, 2009). En estudios recientes se han encontrado resultados similares en las autopsias de pacientes con SPI (Connor *et al*, 2009). Una variación circadiana excesiva en los niveles de dopamina podría explicar la aparición de los síntomas del SPI por la noche, debido a una hipofunción dopaminérgica relativa como resultado de un mayor descenso de los niveles de dopamina y una menor expresión de los receptores dopaminérgicos (Salas *et al*, 2010). Asimismo, se podría explicar su comorbilidad con la migraña como consecuencia de una hiperfunción dopaminérgica relativa, al alcanzarse durante el día picos más altos de dopamina a partir de niveles valle más bajos. De alguna manera, el vínculo entre estas dos entidades podría consistir en un trastorno de la regulación de la dopamina. Además, se ha visto que la melatonina produce una inhibición en la secreción de dopamina en el SNC (Michaud *et al*, 2004). Es posible que la secreción de melatonina esté implicada en el empeoramiento de los síntomas del SPI durante la tarde y la noche.

7.3.2 Trastornos del sueño

El SPI tiene, por definición, la particularidad de ser especialmente manifiesto por la noche, de modo que la mayoría de los pacientes refieren problemas de sueño. En los sujetos que presentan un SPI moderado a intenso suelen existir privaciones crónicas de sueño, con un tiempo total de sueño de 4,5-6 horas por noche. De hecho, mejorar el sueño es uno de los objetivos principales del tratamiento del SPI (Allen *et al*, 2014). Por otra parte, la privación de sueño es uno de los factores desencadenantes de migraña más conocidos. Por tanto, la asociación entre ambos trastornos podría explicarse por una exacerbación de la migraña secundaria a la falta de sueño en los pacientes con SPI. Además, la presencia de migraña en los pacientes con SPI puede repercutir de forma negativa en su calidad de sueño. En nuestra muestra, el grupo de pacientes con SPI afectados por migraña presentaban una peor calidad de sueño que los que no tenían migraña asociada.

Se ha observado que existe una asociación entre las cefaleas y los problemas del sueño, en general, posiblemente porque ambos grupos de trastornos comparten mecanismos fisiopatológicos. En un estudio poblacional reciente, realizado en Dinamarca, se recogió una muestra de 129.150 sujetos seleccionados al azar. Finalmente se reclutaron 68.518 participantes, a los cuales se les aplicaron encuestas que incluían preguntas sobre problemas de sueño, cefaleas, ansiedad, depresión y estilos de vida saludables. Entre los encuestados, el 16,3% referían solamente cefaleas, el 21,1% presentaban exclusivamente problemas de sueño, un 18,1% presentaban conjuntamente cefaleas y problemas de sueño y, dentro de este grupo, el 2,6% se encontraban afectados de forma grave (Lund *et al*, 2014).

La alteración de los patrones de sueño puede precipitar la aparición de cefaleas, tanto en los adultos como en los niños. En un estudio poblacional realizado en distintos países, se observó que un 7,6% de la población europea mayor de 15 años padecía una cefalea crónica matutina asociada a distintos trastornos del sueño (Ohayon, 2004). Los estudios polisomnográficos muestran trastornos del sueño asociados en la mitad de los pacientes con cefalea, y el tratamiento de los trastornos del sueño suele mejorar el curso clínico de la cefalea (Bermúdez, 2010).

Es preciso destacar la relación que existe entre el insomnio y las cefaleas. En una revisión sistemática se analizaron los resultados de distintos estudios poblacionales para confirmar la asociación entre las cefaleas primarias y el insomnio. Los autores del trabajo encontraron una relación muy estrecha entre las cefaleas primarias (incluida la migraña) y los síntomas de insomnio (Uhlig *et al*, 2014). Además, en dos estudios longitudinales recientes realizados en Noruega se pudo observar que esta relación, posiblemente causal, es bidireccional: por un lado el insomnio aumenta el riesgo de aparición de cefaleas (Ødegård *et al*, 2011) y, por otro, las cefaleas aumentan el riesgo de llegar a padecer insomnio (Ødegård *et al*, 2013).

En realidad, las relaciones entre el sueño y las cefaleas son extraordinariamente complejas. No sólo la privación de sueño –o el exceso de horas de sueño– pueden actuar como desencadenantes de migraña y de otras cefaleas. El propio sueño puede precipitar algunas cefaleas primarias, como la cefalea en racimos y la cefalea hipócnica. Además,

existen trastornos del sueño que causan directamente cefalea; un ejemplo particular es el síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS), que provoca cefalea matutina debido a la hipercapnia que el paciente presenta durante la noche. Asimismo, algunos estudios epidemiológicos sugieren que existe una comorbilidad entre determinados trastornos del sueño y cefaleas específicas. Aparte de la comorbilidad entre el SPI y la migraña, se ha podido encontrar asociación entre la narcolepsia y la migraña (Dahmen *et al*, 2003). De igual forma, se ha detectado una asociación entre el SAHS y la cefalea en racimos (Graff-Radford y Teruel, 2009; Evers *et al*, 2014).

En un trabajo reciente publicado por Holland (2014), se revisaron los mecanismos fisiopatológicos que podrían ser comunes para las cefaleas y los trastornos del sueño. La alteración del ciclo vigilia-sueño podría predisponer a ataques de cefaleas y aumentar el riesgo de cronificación. Se sabe que los sistemas neuronales que se encargan de controlar la alternancia cíclica de la vigilia y el sueño se encuentran contenidos en la formación reticular del tronco cerebral, el hipotálamo y la base del cerebro, con núcleos de relevo en el tálamo, y con la corteza como órgano diana. También los núcleos del tronco cerebral y el hipotálamo parecen jugar un papel relevante en la patogenia de las cefaleas. Se ha identificado una red neuronal que actúa como sistema de control antinociceptivo, que tiene su origen en la corteza frontal y puntos de conexión en el hipotálamo y el tronco cerebral, y que controla la actividad de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal que responden al dolor. Así, los sistemas que intervienen en los mecanismos fisiológicos del sueño parecen estar imbricados con los que intervienen en el control del dolor (Bermúdez, 2010).

Existe un entrecruzamiento anatómico, fisiológico y neuroquímico entre las vías neurales que controlan el ciclo vigilia-sueño y el dolor (Caminero y Pareja, 2008). La serotonina y la noradrenalina son los principales neurotransmisores de los sistemas antinociceptivos descendentes. Existe la posibilidad de que la migraña, y tal vez otras cefaleas primarias, se inicien por una caída de la serotonina cerebral procedente de los núcleos del rafe (control antinociceptivo). Por otro lado, la vigilia es mantenida por el sistema de alerta que tiene su origen en distintos núcleos de la formación reticular: *locus coeruleus*, que contiene neuronas noradrenérgicas; núcleo pedunculopontino y tegmento pontino laterodorsal, que contienen sobre todo neuronas colinérgicas, y núcleos del rafe,

que contienen neuronas serotoninérgicas. Estos núcleos mantienen una actividad tónica en vigilia, reforzada por las aferencias sensitivas. El sueño REM está mediado por la interacción recíproca de grupos neuronales colinérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos localizados en el puente y el cerebro basal (Saper *et al*, 2001).

También los sistemas melatoninérgicos y orexinérgicos están implicados en el control del ciclo vigilia-sueño y en el dolor. La melatonina es la principal hormona involucrada en actividades cíclicas, y, además, tiene una acción en el control del dolor. Existen datos que apoyan el papel de la melatonina en la patogenia y tratamiento de algunas cefaleas primarias, como la cefalea en racimos. También se ha visto que la secreción de melatonina puede estar disminuida en algunos pacientes migrañosos. Los mecanismos por los cuales la melatonina puede ejercer un papel analgésico podrían incluir la potenciación de la acción inhibitoria gabaérgica, la modulación de la entrada de calcio en las células y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (Caminero y Pareja, 2008). Por otro lado, la presencia de neuronas productoras de orexinas/hipocretinas en la zona marginal de la médula espinal sugiere que podrían participar en la modulación nociceptiva. Se ha comprobado, además, que la administración intraventricular e intratecal de hipocretinas/orexinas tiene efecto antinociceptivo en ratones (del Cid-Pellitero y Garzón, 2007). Asimismo, la modulación del sistema orexinérgico en sitios específicos tiene como resultado la inhibición y facilitación de vías aferentes nociceptivas trigeminovasculares. En el sueño, la función principal del sistema orexinérgico es promover el estado de vigilia mediante la activación de redes neuronales monoaminérgicas y colinérgicas en el hipotálamo y en el tronco del encéfalo (Holland, 2014).

7.3.3 Base genética

Tanto en el SPI como en la migraña es frecuente encontrar antecedentes familiares. Entre el 50% y el 92% de los pacientes con SPI tienen historia familiar, con una alta concordancia entre gemelos univitelinos (Winkelmann *et al*, 2000; Ondo *et al*, 2000). Por otro lado, en la migraña la proporción de casos con antecedentes familiares registrados se sitúa entre el 34% y el 90%, también con alta concordancia entre los gemelos univitelinos (Ulrich *et al*, 1999; Oterino-Durán y Pascual, 2008; Ducros, 2013).

Existe una forma poco común de migraña, *la migraña hemipléjica familiar*, que se hereda con un patrón autosómico dominante. Sin embargo, la transmisión de las formas habituales de migraña no suele ajustarse a ningún modo de herencia mendeliana sino a una herencia poligénica con una fuerte influencia medioambiental. Igualmente, la transmisión del SPI suele seguir un modelo de herencia poligénica y multifactorial, aunque en algunas familias puede transmitirse de forma autosómica dominante.

Algunos trabajos sugieren la posibilidad de un origen genético común para estos dos trastornos. En una familia italiana se pudo vincular la transmisión de la migraña sin aura a un *locus* situado en el cromosoma 14q (Soragna *et al*, 2003). En otra familia de la misma nacionalidad, la transmisión del SPI se vinculó a un *locus* situado en la misma región cromosómica (Bonati *et al*, 2003). Finalmente, se han identificado familias en las que varios miembros de generaciones sucesivas han estado afectados conjuntamente por SPI y migraña (Larner, 2007; Tartarotti *et al*, 2010).

7.4 APORTACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene la particularidad de ser el primer trabajo que se lleva a cabo en España sobre este tema y de presentar un diseño diferente a la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha. En lugar de analizar la frecuencia del SPI en pacientes con migraña, nosotros determinamos la frecuencia de migraña en una muestra de pacientes con SPI. Solo otros dos estudios recientes, uno realizado en Turquía (Gozubatik-Celik *et al*, 2014) y otro en la India (Gupta *et al*, 2014), han evaluado la frecuencia de migraña en una serie de pacientes con SPI. En el primer trabajo no se encontró una prevalencia alta de migraña en comparación con las tasas registradas en la población general de Turquía. Por el contrario, los investigadores de la India sí observaron una alta prevalencia de migraña entre los pacientes con SPI (44,4%), y este dato concuerda con nuestros resultados. No obstante, ninguno de estos estudios contrastó sus datos con los de un grupo control.

7.5 POSIBLES IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En la práctica clínica hay enfermedades que se asocian entre sí, y el tratamiento de cada una de ellas puede incidir en el curso clínico de las otras. Es cierto que algunos tratamientos pueden tener efecto simultáneo sobre varias enfermedades, pero es importante saber identificar y abordar el tratamiento de cada enfermedad por separado (Guidetti *et al*, 2014; Tepper, 2015).

En nuestro estudio hemos comprobado que existe una asociación entre el SPI y la migraña. Por lo tanto, en los pacientes con SPI debemos investigar la presencia de migraña, y viceversa, con mayor insistencia que en la población general. El tratamiento de las dos enfermedades puede contribuir a mejorar el estado de salud del paciente y su calidad de vida. Más aún, el tratamiento de cada una de ellas podría tener efectos beneficiosos sobre la otra (Suzuki *et al*, 2013). Así, por ejemplo, el tratamiento del SPI puede mejorar la calidad del sueño y reducir la frecuencia y duración de las cefaleas en los pacientes con migraña. Al mejorar los síntomas del SPI, también se podrían disminuir los niveles de ansiedad o depresión y, conjuntamente, reducir los episodios de cefalea en los pacientes con migraña. Incluso es posible que otras enfermedades relacionadas, como las enfermedades cardiovasculares, puedan beneficiarse del tratamiento óptimo de ambas enfermedades. Naturalmente, todo esto habría que demostrarlo mediante estudios de intervención.

7.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

En nuestro trabajo existen algunas limitaciones que deben ser mencionadas. En primer lugar, el tamaño de la muestra podría no haber sido suficiente para detectar diferencias significativas entre algunas de las variables registradas. Es posible, además, que un estudio de mayor tamaño permitiera identificar más pacientes con migraña sin aura inactiva y migraña con aura, y así poder analizar con más detalle la relación entre el SPI y estos subtipos de migraña. En todo caso, la asociación entre el SPI y todos los tipos de migraña, en conjunto, fue estadísticamente significativa. Es de esperar que esta relación se mantuviera con una muestra más amplia, con un intervalo de confianza de la

odds ratio (OR) aún más estrecho. En segundo lugar, los casos de SPI se reclutaron en una unidad de trastornos del sueño, lo que podría haber implicado que la muestra no fuera representativa del conjunto de personas afectadas por SPI en la población general. Sin embargo, la gravedad del SPI en nuestra muestra (*International Restless Legs Syndrome Rating Scale*, IRLS: 21,1) fue semejante a la de los pacientes con SPI de un estudio poblacional realizado en España (IRLS: 19,4; Baos-Vicente *et al*, 2009). Por lo demás, los controles fueron seleccionados también de una base de datos hospitalaria prequirúrgica, en los que la expectativa de una intervención podría haber incrementado los niveles de estrés y ansiedad y favorecer la aparición de migraña. Esta situación puede explicar por qué la frecuencia de migraña en nuestro grupo control fue mayor que la prevalencia poblacional descrita en España (22,2% frente al 17,2% en mujeres; 15% frente al 8% en hombres; Matías-Guiu *et al*, 2011). Es posible, por tanto, que la asociación entre la migraña y el SPI sea aún mayor que la encontrada en este estudio. Por otra parte, al recoger la información de forma retrospectiva se podría haber producido un sesgo de memoria. No se puede descartar que la falta de asociación entre migraña no activa y SPI se deba, en parte, a una mala clasificación de pacientes con migraña inactiva como sujetos no migrañosos. No obstante, este sesgo de clasificación sería un sesgo no diferencial y se daría por igual tanto en los casos como en los controles. Por último, al realizar un diseño retrospectivo no se puede diferenciar entre migraña episódica (<15 días de cefalea al mes) y migraña crónica (≥ 15 días de cefalea al mes, durante más de 3 meses), ya sea con o sin uso excesivo de medicación. Un análisis prospectivo que incluyera registros de cefaleas y consumo de fármacos podría ser más apropiado para lograr este propósito.

En un futuro sería interesante plantear nuevas investigaciones, con un mayor número de pacientes y con un diseño prospectivo, para analizar todos los factores o variables que puedan tener influencia en la relación entre el SPI y la migraña. Asimismo, se debería investigar cuál es la opción más acertada para tratar a estos pacientes, teniendo en cuenta la diferente forma de tratamiento de cada enfermedad por separado. Sólo así lograremos optimizar el manejo de nuestros pacientes con SPI y migraña y mejorar aún más su calidad de vida.

8. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de migraña fue mayor en los pacientes con síndrome de piernas inquietas (SPI) que en los controles sin SPI. Esta diferencia se correspondió con una mayor presencia de la migraña activa sin aura en el grupo de pacientes con SPI. La existencia de una asociación entre la migraña y el SPI sugiere que ambas entidades podrían compartir mecanismos fisiopatológicos comunes, tal vez relacionados con una alteración del sistema dopaminérgico a nivel del sistema nervioso central.
2. La presencia de migraña no guardó relación con la gravedad del SPI medida a través de la escala internacional de valoración del SPI (IRLS, *International Restless Legs Syndrome Rating Scale*).
3. Los pacientes con SPI y migraña tuvieron peor calidad de sueño y puntuaciones más altas en el índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI) que los pacientes con SPI sin migraña. Esta relación sugiere que la migraña podría tener un impacto negativo en la calidad del sueño de los pacientes con SPI y, por otro lado, que los pacientes en los que el SPI tiene mayor impacto sobre el sueño podrían ser más propensos a sufrir episodios de migraña.
4. En la muestra de pacientes con SPI, no se encontró asociación entre la presencia de migraña y los niveles de ansiedad o depresión.
5. Tampoco hubo asociación entre el sobrepeso u obesidad y la presencia de migraña en los pacientes con SPI.
6. En los pacientes con SPI, la administración de agonistas dopaminérgicos no se relacionó con la presencia de migraña, a pesar de que estos fármacos pueden, teóricamente, desencadenar episodios de migraña.
7. En el manejo de los pacientes con SPI y migraña puede ser importante identificar ambas enfermedades, puesto que una puede influir sobre la otra y ambas repercuten en la calidad de vida.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Aigner M, Prause W, Freidl M, Weiss M, Izadi S, Bach M, et al. High prevalence of restless legs syndrome in somatoform pain disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 54-57.
- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-119.
- Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description and significance. *Sleep Med* 2014; 15: 860-873.
- Allen RP, Stillman P, Myers AJ. Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in Western Europe: Prevalence and characteristics. *Sleep Med* 2010; 11: 31-37.
- American Academy of Sleep Medicine. En: European Sleep Research Society, Japanese Society of sleep research, Latin American Sleep Society. *The International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition: Diagnostic and Coding Manual*. Westchester, Illinois. 2005.
- Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan N. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998; 50: 1111-1114.
- Aurora SK, Al-Sayeed F, Welch KM. The cortical silent period is shortened in migraine with aura. *Cephalalgia* 1999; 19: 708-712.
- Aurora SK, Welch KM, Al-Sayeed F. The threshold for phosphine is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 258-63.
- Badawy RAB, Jackson GD. Cortical excitability in migraine and epilepsy: a common feature? *J Clin Neurophysiol* 2012; 29: 244-249.

- Baos Vicente V, Grandas Pérez F, Kulisevsky Bojarski J, Lahuerta Dal-Ré J, Luquin Piudo R, Cummings Donadio P, et al. El síndrome de piernas inquietas: detección, diagnóstico, consecuencias sobre la salud y utilización de recursos sanitarios. *Rev Clin Esp* 2009; 209: 371-381.
- Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology* 2002; 58: 1066-1069.
- Becker P, Novak M. Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1-20.
- Benes H, Walters AS, Allen RP, Hening WA, Kohnen R. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord* 2007; 22: S401-408.
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 196-202.
- Bermúdez J. *Trastornos del ritmo circadiano del sueño, migraña y enfermedad cerebro vascular. A propósito de un caso.* Premio Accésit del tercer Congreso Internacional de Daño Corporal. Madrid. 2010.
- Bianco LE, Unger EL, Earley CJ, Beard JL. Iron deficiency alters the daynight variation in monoamine levels in mice. *Chronobiol Int* 2009; 26: 447-463.
- Bigal M, Lipton R. Epidemiology, burden and comorbidities of migraine. *Neurol clin* 2009; 27: 321-334.
- Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003; 126: 1485-1492.
- Broman JE, Mallon L, Hetta J. Restless legs syndrome and its relationship with insomnia symptoms and daytime distress: epidemiological survey in Sweden. *Psychiatr Clin Neurosci* 2008; 62: 472-475.
- Burch R, Wells R. Pathophysiology of migraine. *Headache* 2013; 53: 421-423.

- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004a; 55: 19-26.
- Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. *Ann Neurol* 2004b; 55: 27-36.
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
- Caminero-Rodríguez AB, Pareja JA. Bases anatómicas y neuroquímicas que explican la frecuente asociación de las cefaleas con el sueño: el paradigma de la cefalea hípica. *Rev Neurol* 2008; 47: 314-320.
- Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Pierangeli G, Cortelli P. Migraine and sleep disorders. *Neurol Sci* 2012; 33 (Suppl1): S43-S46.
- Chazot G, Claustrat B, Brun J, Zaldan R. Effects on the Patterns of Melatonin and Cortisol In Cluster Headache of a Single Administration of Lithium at 7.00 p.m. Daily over One Week: A Preliminary Report. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20: 222-223.
- Chen PK, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Association between restless legs syndrome and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 524-528.
- Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006; 67: 125-130.
- Cologno C, Cicarelli G, Petretta V, d'Onofrio F, Bussone G. High prevalence of dopaminergic premonitory symptoms in migraine patients with restless legs syndrome: a pathogenetic link? *Neurol Sci* 2008; 29: S166-S168
- Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain* 2009; 132: 2403-2412.

- Curra A, Pierelli F, Coppola G, Barbanti P, Buzzi MG, Galeotti F, et al. Shortened cortical silent period in facial muscles of patients with migraine. *Pain* 2007; 132: 124-131.
- D'Onofrio F, Bussone G, Cologno D, Petretta V, Buzzi MG, Tedeschi G, et al. Restless legs syndrome and primary headaches: a clinical study. *Neurol Sci* 2008; 29: S169–S172.
- Dahmen N, Kasten M, Wiczorek S, Gencik M, Epplen JT, Ullrich B. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients: a confirmatory study. *Cephalalgia* 2003; 23: 14-19.
- Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs Syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2013, 19: 594-600.
- Daza J, Carrillo C. Fisiopatología de la migraña. En la búsqueda de dianas terapéuticas. En: Daza J. Dolor cráneo-facial, Eds. *Guías fisiopatológicas, diagnósticas y terapéuticas, Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor, ACED*. Bogotá D. C, Colombia: Grafiweb, impresores, publicitas, 2012; pp. 143-182.
- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33: 192-196.
- DelCid-Pellitero E, Garzón M. El sistema de neurotransmisión hipocretinérgico/orexinérgico en la regulación de los estados de vigilia y sueño. *Rev Neurol* 2007; 45: 482-490.
- Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1266-1270.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, et al. Mutation in the neuronal voltagegated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371-377.

- Diener H.C, Kûper M, Kurth T. Migraine-associated risks and comorbidity. *J Neurol* 2008; 255: 1290-1301.
- Ducros A. Génétique de la migraine. *Rev Neurol* 2013; 169: 360-371.
- Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1698-1700.
- Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004; 5: 231-235.
- Earley CJ. Iron dysregulation in restless legs syndrome. En: Hening WA, Allen RP, Chokroverty S, Earley CJ eds. *Restless legs syndrome*. Philadelphia: Saunders, 2009; pp. 61-68.
- Ehrenberg BL. Acute migraine treatment with droperidol. *Neurology* 2003; 61: 1826
- Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr* 2000; 130: 2831-2837
- Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 69: 409-418.
- Evers S, Barth B, Frese A, Husstedt IW, Happe S. Sleep apnea in patients with cluster headache: a case-control study. *Cephalalgia* 2014b; 34: 828-832.
- Evers S. Special Issue on Headache and Sleep. *Cephalalgia* 2014a; 34: 723-724.
- Feinstein AR. The basic elements of clinical science. *J Chronic Dis* 1963; 16: 1125-1133.
- Ferini-Strambi L, Aarskog D, Partinen M, Chaudhuri KR, Sohr M, Verri D, et al. Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Sleep Med* 2008; 9: 874-881.

- Ferini-Strambi L. What causes restless legs syndrome? En: Chaudhuri KR, Ferini-Strambi L, Rye D, Eds. *Restless legs syndrome*. New York: OUP, Oxford, 2009; pp. 9-20.
- Ferrari MD, Goadsby PG, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002; 22: 633-658.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB and Goadsby PG. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1688-1675.
- Gantenbein A, Sandor P, Riederer F, Schoenen J. A comprehensive view of migraine pathophysiology. En: Fernández de las Peñas C, Chaitow L, Schoenen J, Eds. *Multidisciplinary management of migraine. Pharmacological, manual and other therapies*. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2013; pp. 67-76.
- García-Borreguero D, Kohnen R, Boothby L, Tzonova D, Larrosa O, Dunk E. Validation of the Multiple Suggested Immobilization Test (m-SIT): A sleep laboratory test for the assessment of severity of Restless Legs (Willis-Ekbom Disease). *Sleep* 2013a; 36: 1101-1109.
- García-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelmann JW, Earley CJ, Högl B, et al. The long-term treatment of Restless Syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Syndrome Study Group. *Sleep Med* 2013b; 14: 675-684.
- García-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri KR, González Rodríguez VM, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol* 2011; 11: 28.
- García-Borreguero D, Williams AM. An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2014, 27:493-501.

- González de la Aleja J, Porta-Etessam J, Sepúlveda-Sánchez JM, Rodríguez Peña-Marín M. Fisiopatología de la migraña. Reflexiones sobre la hipótesis glutamatérgica. *Rev Neurol* 2006; 43: 481-488.
- González de la Aleja J, Ramos A, Mato-Abad V, Martínez-Salio A, Hernández-Tamames J, Molina J, et al. Higher glutamate to glutamine ratios in occipital regions in women with migraine during the interictal state. *Headache* 2013; 53: 365-375.
- Gozubatik-Celik G, Benbir G, Tan F, Karadeniz D, Goksan B. The prevalence of migraine in restless legs syndrome. *Headache* 2014; 54: 872-877.
- Graff-Radford SB, Teruel A. Cluster headache and obstructive sleep apnea: Are they related disorders?. *CurrPain Headache Rep* 2009; 13: 160-163.
- Grupo de estudio de la Sociedad española de neurología y de la Sociedad Española de Sueño. *Diagnóstico. Síndrome de Piernas Inquietas o Enfermedad de Willis-Ekbom: Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas del grupo de estudio de la sociedad española de neurología y de la sociedad española de sueño*. Madrid: Luzán 5, S.A, 2013; pp. 29-41
- Grupo de estudio de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Sueño. *Conceptos generales y cuadro clínico. Síndrome de Piernas Inquietas o Enfermedad de Willis-Ekbom: Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas del grupo de estudio de la sociedad española de neurología y de la sociedad española de sueño*. Madrid: Luzán 5, S.A, 2013; pp. 11-26.
- Guidetti V, Dosi C, Bruni O. The relationship between sleep and headache in children: implications for treatment. *Cephalalgia* 2014; 34: 767-776.
- Gündüz A, Adatepe NU, Kiziltan ME, Karadeniz D, Uysal O. Circadian changes in cortical excitability in restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2012; 316:122-125.
- GuptaR, LahanV, Goel D. Primary headaches in restless legs syndrome patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15: S104-S108.

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
- Headache Classification Committee of the International Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl) 7: 1-96.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 9-160.
- Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions (“mimics”). *Sleep Med* 2009; 10: 976-981.
- Holland P. Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2014a; 34: 725-744.
- Holland PR, Afridi S. Migraine pathophysiology. *ACNR* 2014b; 13: 19-21.
- Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Restless legs syndrome and conditions associated with metabolic dysregulation, sympathoadrenal dysfunction and cardiovascular disease risk: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 309-339
- Khedr EM, Ahmed MA, Mohamed KA. Motor and visual cortical excitability in migraineurs patients with or without aura: transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2006; 36: 13-18.
- Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia* 2009; 29: 351-359
- Kryger MH, Otake K, Foerster J. Low body stores of iron and restless legs syndrome: a correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers. *Sleep Med* 2002; 3: 127-132.

- Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Headache, migraine, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005; 64: 1020-1026.
- Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29: 375-380.
- Kushida TA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.
- Láinez J.M, Casado I, Gómez M, Medrano V. Impacto socioeconómico y clasificación de las cefaleas. En: Diaz Insa, S y comité del grupo de estudio de cefaleas, Eds. *Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. No.10*. Barcelona: Prous Science, 2011; pp. 1-18.
- Láinez M.J, Vioque J, Hernández-Aguado I, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. An assessment of the questionnaire's validity by clinical interview. *Headache classification and epidemiology*. New York: Raven Press, 1994; pp. 221-225.
- Larner A. Migraine with aura and restless legs syndrome. *J Headache Pain* 2007; 8: 141-142.
- Lashley, K. S. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Archives of Neurology & Psychiatry* 1941; 46: 331-339.
- Lauritzen M. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta Neurol Scand Suppl* 1987; 113: 1-40.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.

- Li Y, Mirzaei F, O'Reilly EJ, Winkelman J, Malhotra A, Olivia IO, et al. Prospective study of restless legs syndrome and risk of depression in women. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 279-288.
- Lian XY, Stringer JL. Astrocytes contribute to regulation of extracellular calcium and potassium in the rat cerebral cortex during spreading depression. *Brain Res* 2004; 1012: 177-184.
- Linde M, Gustavsson A, Sotvner L, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight Project. *Eur J Neurol* 2012; 19: 703-711.
- Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002; 58: 885-894.
- López, VC, Esteban Chamorro T. Validity of the S.D.S. (Self-Rating Depression Scale) of Zung. *Arch Neurobiol* 1975; 38: 225-246.
- Low NC, Merikangas KR. The comorbidity of migraine. *CNS Spectrums* 2003; 8: 437-444.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128.
- Lund N, Westergaard ML, Barloese M, Glümer C, Jensen RH. Epidemiology of concurrent headache and sleep problems in Denmark. *Cephalalgia* 2014; 34: 833-845.
- Lusilla MP, Sánchez A, Sanz C, López J. Validación estructural de la escala heteroevaluada de ansiedad de Zung (XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Psiquiatría). *Anales de Psiquiatría* 1990; 6 (Supl)1: 39.
- Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 2005; 161:1066-1073.

- Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Mollica G, et al. Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; 5: 305-308.
- Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Wesström J, Fulda S, et al. When gender matters: restless legs syndrome. Report of the “RLS and woman” workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 297-307.
- Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C; Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31: 463-470
- Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for Neurology. *Arch Neurol* 2000; 57: 418-420.
- Merikangas R, Kathleen, Tarannum Lateef. Epidemiology and quality of life with migraine. En: Fernández de las Peñas C, Chaitow L, Schoenen J, Eds. *Multidisciplinary Management of Migraine. Pharmacological, manual and other therapies*. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2013; pp. 1-7.
- Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? *Exp Brain Res* 2009; 196: 179-193.
- Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol* 2004; 55: 372-380.
- Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol*. 2002b; 48: 108-113.
- Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Laigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002a; 249: 164-170
- Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin, and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005; 14: 43-47.

- Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompré P, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998; 13: 324-329.
- Moskowitz MA. Neurogenic *versus* vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 307-311.
- Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad Med J* 2013; 89: 402-410.
- Nardone R, Ausserer H, Bratti A, Covi M, Lochner P, Marth R, et al. Cabergoline reverses cortical hyperexcitability in patients with restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 2006; 14: 244-249.
- Neau JP, Marion P, Mathis S, Julian A, Godeneche G, Larrieu D, et al. Restless legs syndrome and pregnancy: follow-up of pregnant women before and after delivery. *Eur Neurol* 2010; 64: 361-366.
- Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Oka Y, Nakashima K. Email-based epidemiological surveys on restless legs syndrome in Japan. *Sleep Biol Rhythms* 2008; 6: 139-145.
- Oboshi Y, Ouchi Y, Yagi S, Kono S, Nakai N, Yoshikawa E, et al. In vivo mesolimbic D2/3 receptor binding predicts posttherapeutic clinical responses in restless legs syndrome: a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 654-662.
- Obrenovitch TP, Urenjak J, Wang M. Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 680-688.
- Odegård SS, Sand T, Engstrøm M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. The long-term effect of insomnia on primary headaches: a prospective population-based cohort study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache* 2011; 51: 570-580.
- Ødegård SS, Sand T, Engstrøm M, Zwart JA, Hagen K. The impact of headache and chronic musculoskeletal complaints on the risk of insomnia: longitudinal data from the Nord-Trøndelag health study. *J Headache Pain* 2013; 14: 24.

- Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 283-295.
- Olesen J. The ischemic hypotheses of migraine. *Arch Neurol* 1987; 44: 321-322.
- Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000b; 15: 154-158.
- Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology* 2000a; 55: 1404-1406.
- Ondo WG, Zhao HR, Le WD. Animal models of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007; 8: 344-348.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Frants RR, Ferrari MD. Wolff Award 1997. Involvement of a Ca²⁺ channel gene in familial hemiplegic migraine and migraine with and without aura. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Headache* 1997; 37: 479-485.
- Oterino-Durán A, Pascual J. Genética de la migraña. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24: S34-S43.
- Palacios L. Breve historia de las clasificaciones de las cefaleas *Rev Cienc Salud* 2004; 2: 46-55.
- Pascual J, Diaz Insa S, Jurado C, Guerrero AL, González LCA. Migraña y migraña crónica. En: Diaz Insa, S y Comité del Grupo de Estudio de Cefaleas, Eds. *Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. No.10*. Barcelona: Prous Science, 2011; pp. 43-69.
- Pascual J, Mateos V, Roig C, Sánchez del Río M, Jiménez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache* 2007; 47: 1152-1168.
- Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997; 49: 650-656.
- Pietrobon D, Moskowitz M. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 365-391.

- Porta-Etessam J, López-Gil A, Matías-Guiu J, Fernández, C. Validación de un cuestionario diagnóstico para migraña adaptado para encuesta telefónica asistida por ordenador. *Neurología* 2010; 25: 163-167.
- Rajabally YA, Shah RS. Restless legs syndrome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010; 42: 252-256.
- Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, Parsons AA. The dynamics of nitric oxide release measured directly and in real time following repeated waves of cortical spreading depression in the anaesthetised cat. *Neurosci Lett* 1997; 232: 127-130.
- Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology. Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA; 1968.
- Rhode AM, Hosing VG, Happe S, Biehl K, Young P, Evers S. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome: a case-control study. *Cephalalgia* 2007; 27: 1255-1260
- Rizzo V, Aricò I, Mastroeni C, Morgante F, Liotta G, Girlanda P, et al. Dopaminergic agonists restore cortical plasticity in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009; 24: 710-715.
- Rossini PM and Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 13: 484-488.
- Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, et al. An FDOPA PET study with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 502-504.
- Rye DB, Trotti LM. Restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep. *Neurol Clin* 2012; 30: 1137-1166.
- Salas R, Gamaldo C, Allen R. Update in Restless Syndrome. *Neurology* 2010; 23: 401-406.
- Sánchez-Del Río M, Álvarez-Linera J. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 2004; 3: 645-651.

- Sánchez-Del Río M, Caminero A.B, Escudero J, Irimia P, Pozo P. Fisiopatología, métodos diagnosticos, criterios de derivación y criterios de hospitalización. En: Diaz Insa, S y comité del grupo de estudio de cefaleas, Eds. *Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. No.10*. Barcelona: Prous Science, 2011; pp. 43-69.
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001; 24: 726-731.
- Scalise A, Cadore IP, Gigli GL. Motor cortex excitability in restless syndrome. *Sleep Med* 2004; 5: 393-396.
- Scalise A, Pittaro-Cadore I, Golob EJ, Gigli GL. Absence of postexercise and delayed facilitation of motor cortex excitability in restless legs syndrome: evidence of altered cortical plasticity?. *Sleep* 2006; 29: 770-777.
- Scalise A, Pittaro-Cadore I, Janes F, Marinig R, Gigli GL. Changes of cortical excitability after dopaminergic treatment in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010; 11: 75-81.
- Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Current Opin Neurol* 2005, 18: 305-310.
- Schoenen J, Ambrosini A, Sandor PS, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 955-972.
- Schürks M, Winter AC, Berger K, Buring J, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome in women. *Cephalalgia* 2012; 32: 382-389.
- Schürks M, Winter AC, Berger K, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome: A systematic review. *Cephalalgia* 2014; 34: 1-18.
- Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, Rothrock JF, Alam AS. Acute migraine treatment with droperidol: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 315-321.

- Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 2): 2-7.
- Silberstein SD. Practice Parameter: evidence-based Guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754-762.
- Siniatchkin M, Kroner-Herwig B, Kocabiyik E, Rothenberger A. Intracortical inhibition and facilitation in migraine—a transcranial magnetic stimulation study. *Headache* 2007; 47: 364-370.
- Soragna D, Vettori A, Carraro G, Marchioni E, Vazza G, Bellini S, et al. A locus for migraine without aura maps on chromosome 14q21.2–q22.3. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 161-167.
- Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol* 2009; 61: 107-111.
- Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1111-1120.
- Stewart WF, Lipton RB, Liberman J: Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996; 47: 52-59.
- Stewart WF, Simon D, Schechter A and Lipton R. Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 269-280.
- Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Möller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain* 2004; 127: 773-782.
- Strecker T, Dux M, Messlinger K. Nitric oxide releases calcitonin gene-related peptide from rat dura mater encephali promoting increases in meningeal blood flow. *J Vasc Res* 2002; 39: 489- 496.

- Suzuki K, Suzuki S, Miyamoto M, Miyamoto T, Numao A, Watanabe Y, et al. Does pramipexol treatment improve headache in patients with concomitant migraine and restless legs syndrome? *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2013; 3: 1-6.
- Suzuki S, Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Watanabe Y, Takashima R, et al. Evaluation of contributing factors to restless legs syndrome in migraine patients. *J Neurol* 2011; 258: 2026-2035.
- Tartarotti S, Kallweit U and Bassetti CL. Association of restless legs syndrome, chronic motor tic disorder and migraine with aura: a case of a single family. *J Neurol* 2010; 257: 1043-1044.
- Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Skomro R, Nair B. Restless legs syndrome in an rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:12-15
- Tepper D. Sleep disorders and headache. *Headache* 2015; 55: 209-210.
- Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52: 1060-1063.
- Tfelt-Hansen P, Rolan P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the acute treatment of migraines. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches, 3rd ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; pp. 449-458.
- Turjanski N, Lees AJ and Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999; 52: 932-937.
- Uhlig BL, Engstrøm M, Ødegard SS, Hagen KK, Sand T. Headache and insomnia in population-based epidemiological studies. *Cephalalgia* 2014; 34: 723-724.
- Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999; 53: 995-999.
- Villalibre-Valderrey MI, Martínez-Orozco FJ. Tema 18. Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos durante el sueño. *Master en sueño:*

- Fisiología y Medicina. Tercera edición.* Madrid: Viguera editores, 2009; pp. 467-492.
- Viola-Saltzman M, Watson NF, Bogart A, Goldberg J, Buchwald D. High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 423-427.
- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10: 634-642.
- Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4: 121-132.
- Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32: 589-597.
- Wang M, Obrenovitch TP, Urenjak J. Effects of the nitric oxide donor, DEA/NO on cortical spreading depression. *Neuropharmacology* 2003; 44: 949-957.
- Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol* 2010; 1: 1-9.
- Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995; 134: 9-14.
- Welch KM. Current opinions in headache pathogenesis: introduction and synthesis. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 193-197.
- Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61(Suppl 4): S2-S8.
- Willis T. *The London practice of physick.* London, UK: Basset & Cooke. 1685
- Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassoudiris A, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000; 23: 597-602.

- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007; 39: 1000-1006.
- Winter AC, Schürks M, Berger K, Buring JE, Gaziano MJ, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome in men. *Cephalalgia* 2013; 33: 130-135.
- Yang Q, Li L, Chen Q, Foldvary-Schaefer N, Ondo WG, Wang QK. Association studies of variants in MEIS1, BTBD9, and MAP2K5/SKOR1 with restless legs syndrome in a US population. *Sleep Med.* 2011; 12: 800-804.
- Young WB, Piovesan E, Biglan KM. Restless legs syndrome and drug-induced akathisia in headache patients. *CNS Spectr* 2003; 8: 450-456.
- Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 339-352.
- Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 339-356.

10. ANEXOS

ANEXO I

CUESTIONARIO PARA LA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS (Baos-Vicente *et al*, 2009)

1. ¿Tiene o ha tenido alguna vez repetidas molestias o sensaciones desagradables en las piernas cuando está sentado/a o tumbado/a?

Sí No

2. ¿Tiene o ha tenido alguna vez un impulso repetido o una necesidad irresistible de mover las piernas cuando está sentado/a o tumbado/a?

Sí No

3. Cuando estas sensaciones o movimientos aparecen, ¿mejoran o desaparecen cuando se levanta y camina, y mientras está andando?

Sí No

4. Cuando se dan estas sensaciones o movimientos, ¿son peores por la tarde o noche?

Sí No

ANEXO II

CUESTIONARIO DE APLICACIÓN A LOS CASOS

CASO N°:

NHC E INICIALES:

-Edad:

-Sexo:

-Edad al diagnóstico síndrome de piernas inquietas (SPI):

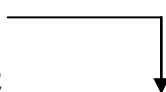
-Tiempo (años) de evolución del SPI:

CUESTIONARIO DIAGNÓSTICO DE MIGRAÑA (CATI, *Computed Assisted Telephonic Interview*, Porta-Etessam *et al*, 2010)

PARA RESPONDER A LAS PREGUNTAS SIGUIENTES, POR FAVOR, PIENSE EN LOS DOLORES DE CABEZA MÁS INTENSOS O QUE HAYAN INTERFERIDO MÁS CON SU TRABAJO O ACTIVIDAD DIARIA O EN SUS ESTUDIOS, Y CONTESTE A LO SIGUIENTE:

P.1.- ¿Cuántos episodios de este tipo ha tenido durante el último año?

P.1.A- Y estos dolores, ¿son de tipo pulsátil, es decir, se acompasa a los latidos del corazón?

Si..... 1 

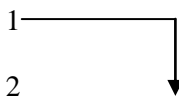
No..... 2

P.1.AA. ¿Con qué frecuencia? (una sola respuesta)

- Raramente 1

- En menos de la mitad de las veces 2
- En más de la mitad de las ocasiones..... 3

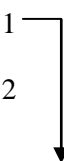
P.1.B. ¿Cuando sufre esos dolores de cabeza, ¿necesita dejar el trabajo o parar su actividad o reposar en cama o tumbado durante al menos 2 horas?

- Sí..... 1
 - No..... 2
- 

P.1.BA. ¿Con qué frecuencia? (una sola respuesta)

- Raramente 1
- En menos de la mitad de las veces 2
- En más de la mitad de las ocasiones..... 3

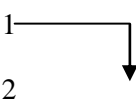
P.1.C. ¿Dónde está localizado el dolor? (una sola respuesta)

- Es unilateral, en un lado de la cabeza.. 1
 - En ambos lados 2
- 

P.1.C.A. ¿Con qué frecuencia? (una sola respuesta)

- Raramente 1
- En menos de la mitad de las veces 2
- En más de la mitad de las ocasiones..... 3

P.1.D. ¿El dolor le empeora con el ejercicio físico normal, como por ejemplo subir escaleras o agacharse a coger algún objeto, o le incita a evitar este tipo de actividad física normal?

- Sí 1
 - No 2
- 

P.1.DA. ¿Con qué frecuencia? (una sola respuesta)

- Raramente 1
- En menos de la mitad de las veces 2

- En más de la mitad de las ocasiones..... 3

P.1.DB. ¿Ha tenido en su vida al menos 5 episodios de dolor de las características descritas?

- Sí 1

- No 2

P.1.E. Previo al dolor de cabeza, ¿ve Vd. puntos luminosos, líneas, luces o destellos, pérdida de visión o visión borrosa de la parte central del campo de visión, o adormecimiento de una parte del cuerpo u hormigueos?

- Solo fenómenos visuales 1 → Pasar a P.1.EA

- Fenómenos visuales y adormecimientos 2 → Pasar a P.1.EA

- Solo adormecimiento 3 → Pasar a P.1.EA

- Ninguno de ellos 4

P.1.EA. ¿Con qué frecuencia? (una sola respuesta)

- Raramente 1

- En menos de la mitad de las veces 2

- En más de la mitad de las ocasiones..... 3

ESTOS FENÓMENOS VISUALES...

P.1.EC. ¿Se desarrollan de forma gradual en unos 5 minutos?

- Sí... 1

- No.. 2

P.1.ED. ¿Duran entre 3 y 60 minutos?

- Sí... 1

- No.. 2

P.1.EE. ¿Se inicia el dolor de cabeza en los 60 minutos siguientes a la desaparición de estos fenómenos?

- Sí... 1

- No.. 2

P.1.EF. ¿Estos fenómenos aparecen en el campo visual del lado contrario al del dolor de cabeza?

- Sí... 1

- No.. 2

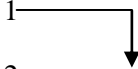
P.1.EG. ¿Ha tenido al menos 2 episodios visuales de estas características en su vida?

- Sí... 1

- No.. 2

P.1.F. Mientras tiene el dolor de cabeza, ¿le molesta la luz?

- Sí 1
- No 2



P.1.FA. ¿Con qué frecuencia? (una sola respuesta)

- Raramente 1

- En menos de la mitad de las veces 2

- En más de la mitad de las ocasiones..... 3

P.1.FB. ¿Y esta molestia es....?

(una sola respuesta)

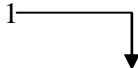
- Leve (poca)..... 1

- Moderada. 2

- Grave..... 3

P.1.G. Mientras tiene el dolor de cabeza, ¿le molestan los ruidos?

- Sí 1
- No 2



P.1.GA. ¿Con qué frecuencia? (una sola respuesta)

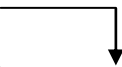
- Raramente 1

- En menos de la mitad de las veces 2
- En más de la mitad de las ocasiones..... 3

P.1.GB ¿Y esta molestia es...?.(una sola respuesta)

- Leve (poca)..... 1
- Moderada. 2
- Grave..... 3

P.1.H. Mientras tiene el dolor de cabeza, ¿tiene Vd. náuseas / vómitos?

- Sí 1
 - No 2
- 

P.1.HA. ¿Con qué frecuencia? (una sola respuesta)

- Raramente 1
- En menos de la mitad de las veces 2
- En más de la mitad de las ocasiones..... 3

P.1.HB. ¿Y esta molestia es....?

(una sola respuesta)

- Leve (poca)..... 1
- Moderada. 2
- Grave..... 3

P.1.I. ¿Cuánto suelen durar estos dolores de cabeza si no se los trata o si el tratamiento no le funciona correctamente?

ENTREVISTADOR: Si el paciente se duerme con el dolor de cabeza y los síntomas de la migraña y se despierta sin síntomas, se considera el episodio o crisis de migraña hasta el momento del despertar

- Menos de 4horas

- De 4 a 12 horas
- De 12 a 24 horas
- De 24 a 48 horas
- De 48 a 72 horas
- Más de 72 horas

P.1.J. ¿Ha tenido al menos 1 episodio de dolor de cabeza con estas características en el último año o al menos 5 episodios de estas características en su vida?

SI.....1

NO....2

P.2.- ¿Tiene o ha tenido familiares con dolores de cabeza intensos, jaqueca o migraña (aunque no vivan en su hogar)?

Sí..... 1

No..... 2

P.2A.- Podría decirnos qué tipo de parentesco les une y el número de afectados

NUMERO

Madre	1	_____
Padre	2	_____
Abuelo.....	3	_____
Abuela	4	_____
Hermanos	5	_____
Hermanas.....	6	_____
Tíos	7	_____
Tías	8	_____
Primos	9	_____
Primas	10	_____
Hijos.....	11	_____
Hijas.....	12	_____

P.3.- Edad al comienzo de la cefalea

P.3.A.- Años de evolución de la cefalea

DATOS OBTENIDOS DE LA HISTORIA DEL PACIENTE

- IMC (Kg/m²)
 - <25
 - 25-29,9
 - ≥30
- *Diabetes mellitus*
- *Consumo enólico*
 - Raro/nunca**
 - 1-3 consumiciones/mes**
 - 1-6 consumiciones/semana**
 - >1 consumición/día**
- *Hipotiroidismo*
- *Ferropenia (ferritina < o igual a 50)*
- *Enfermedad renal crónica*
- *Neuropatía periférica*
- *SAHS u otros trastornos del sueño*
- *Trastorno ansioso-depresivo*
- *Enfermedad de Parkinson*
-
- **Fármacos (últimos 5 años)**
 - ✓ Antidepresivos
 - ✓ Benzodiacepinas
 - ✓ Neurolépticos
 - ✓ Agonistas dopaminérgicos
 - ✓ Neuromoduladores
 - ✓ Analgésicos simples o AINE
 - ✓ Opiáceos
 - ✓ Suplementos de hierro

ANEXO III

ESCALA DE INTENSIDAD DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

(IRLS, *International Restless Legs Syndrome Rating Scale*; Walters *et al*, 2003)

Señale con un a X la respuesta que considere más apropiada para cada pregunta.
RESPONDA A TODAS LAS PREGUNTAS.

1. En general, ¿cómo calificaría las MOLESTIAS en sus BRAZOS Y/O PIERNAS causadas por el Síndrome de Piernas Inquietas?
 - Muy intensas
 - Intensas
 - Moderadas
 - Leves
 - Ninguna

2. En general, ¿cómo calificaría la NECESIDAD que tiene de moverse debido a los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas?
 - Muy intensas
 - Intensas
 - Moderadas
 - Leves
 - Ninguna

3. En general, ¿hasta qué punto, al moverse siente ALIVIO de las molestias en las piernas y/o en los brazos causadas por el Síndrome de Piernas Inquietas?
 - Ningún alivio
 - Alivio leve
 - Alivio moderado
 - Alivio completo ó casi completo
 - Sin síntomas que deban aliviarse

4. En general, ¿cómo calificaría sus PROBLEMAS PARA DORMIR debido a los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas?
 - Muy intensos
 - Intensos
 - Moderados
 - Leves
 - Ninguno

5. ¿Hasta qué punto han sido fuertes el CANSANCIO o la SOMNOLENCIA durante el día debido a los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas?
- Muy intensos
 - Intensos
 - Moderados
 - Leves
 - Ninguno
6. ¿Cómo calificaría EN CONJUNTO su Síndrome de Piernas Inquietas?
- Muy intenso
 - Intenso
 - Moderado
 - Leve
 - Ninguno
7. ¿Con qué FRECUENCIA presenta síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas?
- Muy a menudo (de 6 a 7 días por semana)
 - A menudo (de 4 a 5 días por semana)
 - A veces (de 2 a 3 días por semana)
 - Pocas veces (1 día por semana)
 - Nunca
8. ¿Qué GRAVEDAD tienen de PROMEDIO en un día normal sus síntomas de piernas inquietas?
- Muy intensos (8 horas o más por día)
 - Intensos (de 3 a 8 horas por día)
 - Moderados (de 1 a 3 horas por día)
 - Leves (menos de 1 hora por día)
 - No aparece nunca
9. En general, ¿qué REPERCUSIÓN tienen los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas sobre su capacidad para llevar a cabo las ACTIVIDADES DIARIAS? (como por ejemplo; llevar una vida familiar, doméstica, social, escolar ó laboral satisfactoria)
- Muy intensos (8 horas o más por día)
 - Intensos (de 3 a 8 horas por día)
 - Moderados (de 1 a 3 horas por día)
 - Leves (menos de 1 hora por día)
 - No aparece nunca

10. ¿Cómo calificaría sus ALTERACIONES DEL ESTADO DE ÁNIMO debidas a los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas? (por ejemplo: sentirse enfadado/a, deprimido/a, triste, preocupado/a o irritable)

- Muy intensas
- Intensas
- Moderadas
- Leves
- Inexistentes

Cada ítem se evalúa: (4) Muy grave. (3) Grave. (2) Moderado. (1) Leve. (0) Ausente

Muy grave = 31-40 puntos. Grave = 21-30 puntos. Moderado = 11-20 puntos. Leve =1-10 puntos. Ninguno = 0 puntos.

ANEXO IV

INDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH

(PSQI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*; Buyse et al, 1989)

APELLIDOS Y NOMBRE: _____

SEXO: _____ FECHA: _____

INSTRUCCIONES:

Las siguientes preguntas hacen referencia a cómo ha dormido usted normalmente durante el último mes. Intente ajustarse en sus respuestas de la manera más exacta posible a lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes.

Muy importante! CONTESTE A TODAS LAS PREGUNTAS.

1. Durante el **último mes**, ¿Cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?
APUNTE SU HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: _____
2. ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, **normalmente**, las noches del último mes?
APUNTE ELTIEMPO EN MINUTOS: _____
3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?
APUNTE SU HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: _____
4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido **verdaderamente** cada noche durante el **último mes**? (El tiempo puede ser diferente al que usted permanezca en la cama).
APUNTE LAS HORAS QUE CREA HABER DORMIDO: _____
5. Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajuste a su caso. Intente contestar a **TODAS** las preguntas.

Durante el **último mes**, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:

- a. No poder conciliar el sueño en la primera media hora* *b. Toser o roncar ruidosamente*

- | | | | |
|------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Ninguna vez en el último mes | <input type="checkbox"/> | Ninguna vez en el último mes | <input type="checkbox"/> |
| Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> | Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> | Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Tres o más veces a la semana | <input type="checkbox"/> | Tres o más veces a la semana | <input type="checkbox"/> |

c. Despertarse durante la noche o de madrugada

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

d. Sentir frío

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

e. Tener que levantarse para ir al servicio

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

f. Sentir demasiado calor

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

g. No poder respirar bien

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

h. Tener pesadillas o “malos sueños”

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

i. Sufrir dolores

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

j. Otras razones (por favor descríbalas a continuación)

6. Durante el último mes, ¿cómo valoraría, en conjunto la calidad de su sueño?

- Buena
- Mala
- Bastante mala

7. Durante el último mes, ¿Cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el “tener ánimo” para realizar alguna de las actividades detallada en la pregunta 8?

- Ningún problema
- Sólo un leve problema
- Un problema
- Un grave problema

10. ¿Duerme usted solo o acompañado?

- Solo
- Con alguien en otra habitación
- En la misma habitación, pero en otra cama
- En la misma cama

POR FAVOR, SÓLO CONTESTE A LAS SIGUIENTES PREGUNTAS EN EL CASO DE QUE DUERMA ACOMPAÑADO.

Si usted tiene pareja o compañero de habitación, pregúntele si durante el último mes usted ha tenido:

a. Ronquidos ruidosos

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

b. Grandes pausas entre respiraciones mientras duerme

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

c. Sacudidas o espasmos de piernas mientras duerme

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

d. Episodios de desorientación o confusión mientras duerme

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

e. Otros inconvenientes mientras usted duerme (Por favor, descríbalos a continuación):

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

Cada componente recibe una puntuación que puede ir de 0 a 3 (0 = no existen problemas al respecto; 3 = graves problemas). La suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los componentes genera una puntuación total del índice de la calidad de sueño, que oscila entre 0 y 21 puntos (a mayor puntuación, peor calidad de sueño).

Punto de corte = 5 (≤ 5 : buena calidad de sueño; > 5 : mala calidad de sueño).

ANEXOV

ESCALA DE ZUNG DE ANSIEDAD

(ZUNG A, Lusilla *et al*, 1990)

Marque con una cruz la casilla que mejor refiera su situación durante los últimos 15-30 días:

ESCALA DE ZUNG (A)	Nunca/ Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Siempre/ Casi siempre
Me siento más nervioso y ansioso de lo normal				
Siento miedo sin ver razón para ello				
Me enfado con facilidad o siento momentos de pánico				
Siento como si me derrumbara o me fuera a derrumbar				
Todo me va bien y nada malo me va a suceder				
Los brazos y las piernas me tiemblan				
Me molestan los dolores de cabeza, cuello y/o espalda				
Me siento débil y me canso con facilidad				
Estoy tranquilo, puedo permanecer sentado fácilmente				
Siento que mi corazón late con rapidez				
Me preocupan los momentos de mareo que siento				
Tengo períodos de desmayo o algo similar				
Puedo respirar bien, con facilidad				
Siento hormigueo y adormecimiento en manos y pies				
Tengo dolores de estómago y/o indigestiones				
Tengo que orinar con mucha frecuencia				
Mis manos las siento secas y cálidas				
Siento que mi cara se enrojece y me ruborizo				
Puedo dormir con facilidad y descansar bien				
Tengo pesadillas				
TOTAL (____)				

Cada ítem se evalúa, de 1 a 4 (ítems directos), o de 4 a 1 (ítems inversos). Muy grave = >70 puntos. Grave = 60- 69 puntos. Moderado = 50-59 puntos. Leve = 40-49 puntos. Ninguno = <40 puntos.

ANEXO VI

ESCALA DE ZUNG DE DEPRESIÓN

(ZUNG D, Conde-López *et al*, 1975)

Marque con una cruz la casilla que mejor refiera su situación durante los últimos 15-30 días

ESCALA DE ZUNG (D)	Nunca/ Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Siempre/ Casi siempre
Me siento triste y deprimido				
Por las mañanas me siento mejor que por las tardes				
Frecuentemente tengo ganas de llorar y a veces lloro				
Me cuesta mucho dormir o duermo mal por las noches				
Ahora tengo tanto apetito como antes				
Todavía me siento atraído por el sexo				
Creo que estoy adelgazando				
Estoy estreñado				
Tengo palpitaciones				
Me canso por cualquier cosa				
Mi cabeza está tan despejada como antes				
Hago las cosas con la misma facilidad que antes				
Me siento agitado e intranquilo y no puedo estar quieto				
Tengo esperanza y confianza en el futuro				
Me siento más irritable de lo habitual				
Encuentro fácil tomar decisiones				
Me siento útil y necesario para la gente				
Encuentro agradable vivir, mi vida es plena				
Creo que sería mejor para los demás si me muriera				
Me gustan las cosas que habitualmente me agradaban				
TOTAL (____)				

Cada ítem se evalúa, de 1 a 4 (ítems directos), o de 4 a 1 (ítems inversos). Muy grave = >70 puntos. Grave = 60- 69 puntos. Moderado = 50-59 puntos. Leve = 40-49 puntos. Ninguno = <40 puntos.

ANEXO VII

APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 12/211-E

24 de mayo de 2012

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 23/05/2012, acta 5.2/12 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Síndrome de piernas inquietas y migraña ¿existe asociación?

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por la **Dra. María Luz Cuadrado Pérez**, del Servicio de Neurología, como investigador principal en el Hospital Clínico San Carlos

Lo que firmo en Madrid, a 24 de mayo de 2012

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

ANEXO VIII

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL (CASOS)

Buenos días/tardes, soy el Dr/a. (nombre del investigador), del Hospital Clínico San Carlos. Estamos realizando un estudio para valorar la prevalencia de migraña o jaqueca en pacientes con síndrome de piernas inquietas. Contactamos con usted ya que, como paciente diagnosticado de piernas inquietas, nos gustaría realizarle una entrevista telefónica para preguntarle acerca de sus dolores de cabeza y establecer si cumple criterios de migraña. La entrevista durará entre 10 y 15 minutos.

La participación en el estudio es voluntaria: nadie está obligado a participar. Además, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin verse afectada la relación con el equipo médico que le atiende.

Los beneficios que supone participar en este estudio son numerosos, ya que permitirá un mejor conocimiento de los factores que pueden influir en el desarrollo del síndrome de piernas inquietas y la migraña y podrá, en un futuro, beneficiar a otros pacientes. Esperamos que los resultados de este estudio contribuyan a un mejor conocimiento y tratamiento de estas enfermedades.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, ninguno de los datos personales que se le requieren será revelado a personas externas a la investigación. Su participación es anónima. Sin embargo, sus nombres estarán registrados en una lista de control que será guardada por el investigador principal, a la que sólo recurrirá en los momentos imprescindibles.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones científicas, asegurando siempre el anonimato de los pacientes.

ANEXO IX

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO (CASOS)

1. ¿Qué es y qué persigue este estudio?

En primer lugar, nos gustaría agradecerle su colaboración en este estudio. Sin la ayuda de los pacientes que, como usted, padecen síndrome de piernas inquietas, sería imposible avanzar en su conocimiento.

Este estudio tiene como objetivo valorar la prevalencia de migraña o jaqueca en pacientes con síndrome de piernas inquietas. Para ello, además de la entrevista telefónica que le hemos realizado, nos gustaría que cumplimentara los cuestionarios que le enviamos, dirigidos a estudiar la gravedad de los síntomas de piernas inquietas, la calidad de su sueño y su estado emocional. Es realmente importante para nosotros recabar esta información ya que estos aspectos, además de estar relacionados con el síndrome de piernas inquietas, pueden influir en la aparición de dolores de cabeza. El tiempo que le llevará cumplimentar dichos formularios será alrededor de 15 minutos.

La participación en el estudio es voluntaria: nadie está obligado a participar. Además, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna, y seguirá recibiendo todos los cuidados médicos que precise sin verse afectada la relación con el equipo médico que le atiende.

2. Beneficios y riesgos

Los beneficios que supone participar en este estudio son numerosos, ya que permitirá un mejor conocimiento de todos los factores que pueden influir en el desarrollo del síndrome de piernas inquietas que usted padece y podrá, en un futuro, beneficiar a otros pacientes. Esperamos que los resultados de este estudio contribuyan a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

El estudio no supone ningún riesgo potencial para los participantes. Si durante la entrevista, o al rellenar el cuestionario, nota alguna sensación no habitual, no dude en consultarlo con el investigador correspondiente o con su médico.

3. Confidencialidad de los datos

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (sexo, edad, características de su enfermedad, etc.) son los necesarios para realizar el estudio correctamente. Ninguno de estos datos será revelado a personas externas a la investigación. Su participación es anónima. Sin embargo, sus nombres estarán registrados en una lista de control que será guardada por el investigador principal, a la que sólo recurrirá en los momentos imprescindibles.

Según la ley vigente, usted tiene derecho a acceder a sus datos personales. Así mismo, y si está debidamente justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al investigador que le atienda.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones científicas, asegurando siempre el anonimato de los pacientes.

Consentimiento por escrito:

Yo, (nombre y apellidos del participante)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador)

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que me puedo retirar del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.

3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y presto mi conformidad con la participación en el estudio.

Fecha:

Fecha:

Firma y DNI del participante

Firma del investigador

ANEXO X

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL (CONTROLES)

Buenos días/tardes, soy el Dr/a. (nombre del investigador), del Hospital Clínico San Carlos. Estamos realizando un estudio para valorar la prevalencia de migraña o jaqueca en pacientes con síndrome de piernas inquietas. Nos gustaría realizarle una entrevista telefónica para descartar que usted padezca un síndrome de piernas inquietas y para preguntarle acerca de sus dolores de cabeza. La entrevista durará alrededor de 15 minutos.

La participación en el estudio es voluntaria: nadie está obligado a participar. Además, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin verse afectada la relación con el equipo médico que le atiende.

Los beneficios que supone participar en este estudio son numerosos, ya que permitirá un mejor conocimiento de los factores que pueden influir en el desarrollo del síndrome de piernas inquietas y la migraña y podrá, en un futuro, beneficiar a otros pacientes. Esperamos que los resultados de este estudio contribuyan a un mejor conocimiento y tratamiento de estas enfermedades.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, ninguno de los datos personales que se le requieren será revelado a personas externas a la investigación. Su participación es anónima. Sin embargo, sus nombres estarán registrados en una lista de control que será guardada por el investigador principal, a la que sólo recurrirá en los momentos imprescindibles.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones científicas, asegurando siempre el anonimato de los pacientes.

ANEXO XI

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO (CONTROLES)

1. ¿Qué es y qué persigue este estudio?

En primer lugar, nos gustaría agradecerle su colaboración en este estudio. Sin la ayuda de personas que, como usted, colaboran desinteresadamente en investigaciones como esta, la ciencia no avanzaría.

Este estudio tiene como objetivo valorar la prevalencia de migraña o jaqueca en pacientes con síndrome de piernas inquietas. Se trata de dos enfermedades relativamente frecuentes en la población, que pueden ocasionar una importante disminución de la calidad de vida de los pacientes que las padecen. A día de hoy, el mecanismo causal exacto que las produce se desconoce. Con nuestro estudio pretendemos lograr una mejor comprensión de estas enfermedades, que redunde en un mejor tratamiento para los pacientes.

Además de la entrevista telefónica que le hemos realizado, nos gustaría que cumplimentara los dos cuestionarios que le entregamos. El tiempo que le llevará cumplimentar estos formularios será alrededor de 10 minutos.

La participación en el estudio es voluntaria: nadie está obligado a participar. Además, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna, y seguirá recibiendo todos los cuidados médicos que precise sin verse afectada la relación con el equipo médico que le atiende.

2. Beneficios y riesgos

Los beneficios que supone participar en este estudio son numerosos, ya que permitirá un mejor conocimiento de todos los factores que pueden influir en el desarrollo del síndrome de piernas inquietas y la migraña y podrá, en un futuro, beneficiar a otros pacientes. Esperamos que los resultados de este estudio contribuyan a un mejor conocimiento y tratamiento de estas enfermedades.

El estudio no supone ningún riesgo potencial para los participantes. Si durante la entrevista, o al rellenar el cuestionario, nota alguna sensación no habitual, no dude en consultarlo con el investigador correspondiente o con su médico.

3. Confidencialidad de los datos

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (sexo, edad, características de su enfermedad, etc.) son los necesarios para realizar el estudio correctamente. Ninguno de estos datos será revelado a personas externas a la investigación. Su participación es anónima. Sin embargo, sus nombres estarán registrados en una lista de control que será guardada por el investigador principal, a la que sólo recurrirá en los momentos imprescindibles.

Según la ley vigente, usted tiene derecho a acceder a sus datos personales. Así mismo, y si está debidamente justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al investigador que le atienda.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones científicas, asegurando siempre el anonimato de los pacientes.

Consentimiento por escrito:

Yo, (nombre y apellidos del participante)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador)

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que me puedo retirar del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y presto mi conformidad con la participación en el estudio.

Fecha:

Fecha:

Firma y DNI del participante

Firma del investigador

