

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESTUDIO CLÍNICO Y NEUROFISIOLÓGICO EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE PIERNAS
INQUIETAS EN EL ÁREA SANITARIA DE
GUADALAJARA Y SU RELACIÓN
FISIOPATOLÓGICA CON LA NEUROPATÍA Y LA
HIPERALGESIA**

TESIS DOCTORAL

Carolina Serrano González

Guadalajara, Febrero 2007

Estudio clínico y Neurofisiológico en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas en el área sanitaria de Guadalajara y su relación fisiopatológica con la neuropatía y la hiperalgesia.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Melchor Alvarez de Mon Soto, Director de esta Tesis Doctoral, por su constante aliento y estímulo en la realización de este trabajo.

Al Dr. Antonio Yusta, también Director de esta Tesis Doctoral, por la revisión crítica que hizo de este estudio y por su apoyo diario al desarrollo y finalización de la misma.

Al Dr. Miguel Torralba, por su ayuda tan desinteresada como eficaz e imprescindible en el análisis estadístico de esta Tesis Doctoral. Sin él, ciertamente, este trabajo de investigación no hubiera podido ultimarse.

A mis compañeros y amigos de la Sección de Neurología por su ayuda y colaboración en la remisión de los pacientes para esta Tesis Doctoral.

A M^a Jesús Pérez Juste e Inmaculada Moratilla, por su colaboración diaria y su profesionalidad en la realización de los estudios neurofisiológicos a los pacientes incluidos en esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Javier Cassinello por su apoyo paciente, por sus consejos y por la lectura crítica de esta Tesis Doctoral.

A todos los pacientes. Sin su consentimiento esta Tesis Doctoral no hubiera podido realizarse.

ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

A5: Area 5

A7: Area 7

A9: Area 9

A10: Area 10

A11: Area 11

ANA: Autoanticuerpos

Ca²⁺: Calcio

CASE IV: Computer Assisted Sensory Examination System IV Vibratory, Cooling, Warming and Heat-Pain

CDT: Cooling Detection Threshold (Umbral de detección del frío)

CGI : Clinical Global Impresion (Impresión Clínica Global)

CGRP: Calcitonin Gene Receptor Protein (Péptido del Receptor del Gen de la Calcitonina)

DAT: Dopamine Transport Protein (Proteína transportadora de dopamina)

EEG : Electroencefalografía

EDFI: Epidermic Density Fiber (Densidad de fibras intraepidérmicas)

EFNS: Federación Europea de Sociedades Neurológicas

EMG : Electromiografía

ENG : Electroneurografía

EP: Enfermedad de Parkinson

ES: Eficiencia de Sueño

EVA: Escala Visual Analógica

FAES: Fármacos antiepilépticos

FINE: Fibras no Mielinizadas Intraepidérmicas

HFF: High Frequency Filter (Filtro de altas frecuencias)

HPT: Heat Pain Threshold (Umbral de dolor térmico)

Hz: Hercios

HP 0,5: Heat Point 0,5 (Nivel mínimo de dolor al calor)

HP 5: Heat Point 5 (Nivel intermedio de dolor al calor)

HP 5-0,5: Curva Estímulo-Respuesta entre el HP 5 y HP 0,5

IMI: Intermovement Interval (Intervalo Inter.-Movimiento)

IRLSSG: International Restless Legs Síndrome Study Group

IRM: Imagen por Resonancia Magnética

IRT: Insuficiencia Renal Terminal

JHRLSS: John Hopkins Restless Legs Severity Scale (Escala de severidad de SPI del Hospital John Hopkins)

JND: Just Noticeable Differences (Mínima diferencia detectable)

KHz: Kilohercios

KΩ: Kilo ohmmio

LC: Locus Ceruleus

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

L-Dopa: Levo-dopamina

LFF: Low Frequency Filter (Filtro de bajas frecuencias)

LMD: Latencia Motora Distal

LS: Latencia de Sueño

Mg²⁺: Magnesio

mseg: milisegundos

m/seg: metros por segundo

mV: milivoltios

μV: Microvoltios

Na⁺: Sodio

NAFF: Neuropatía axonal de fibra fina

NFM: Neuropatía de fibra mielinizada

NIH: National Institute of Health

NR: Núcleo Rojo

NREM: Non Rapid Eye Movement (sueño sin Movimientos Rápidos de los Ojos)

NSC: Neuropatía Sensitiva Criptogénica

NSMH tipo I: Neuropatía Sensitivo Motora Hereditaria tipo I

NSMH tipo II: Neuropatía Sensitivo Motora Hereditaria tipo II

NSQ: Núcleo Supraquiasmático

Onda F-SNS: Sensibilidad de la onda F

OR: Odds Ratio

PEM: Potencial Evocado Motor

PES: Potencial Evocado Motor

PET: Positron Emission Tomography (Tomografía por Emisión de Positrones)

PLMSD: Periodic Limb Movement while Sleep Disease (Trastorno de Movimientos Periódicos de las Piernas durante el Sueño)

PLMI: Periodic Limb Movement Index (Índice de Movimientos Periódicos de las Piernas durante el Sueño)

PLMs: Movimientos Periódicos de las Piernas

PLMS: Periodic Limb Movement while Sleep (Movimientos Periódicos de las Piernas durante el Sueño)

PLMW: Periodic Limb Movement while Awake (Movimientos Periódicos de las Piernas durante la Vigilia)

PRH1: Proteína Reguladora del Hierro tipo I

PSG: Polisomnografía. Estudio Polisomnográfico de Sueño Nocturno

PSG-PLMW: Número de PLMW durante la PSG

PUM: Potenciales de Unidad Motora

QNART: Quantitative Nociceptor Axon Reflex Test (Test Cuantitativo de la Respuesta Nociceptiva Axonal)

QSART: Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (Test Cuantitativo de la Respuesta Sudomotora Axonal)

QST: Quantitative Sensory Test (Pruebas Sensitivas Cuantitativas)

R-alfa1: Receptor alfa 1

R-alfa2: Receptor alfa 2

R-AMPA: Receptor α -amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isosazolepropionic (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isosazolpropionico)

RD1: Receptor tipo 1 de la Dopamina

RD2: Receptor tipo 2 de la Dopamina

REM: Rapid Eye Movement (sueño con Movimientos Rápidos de los Ojos)

RF: Reflejo Flexor

RGly: Receptor glycine (glicina)

R-GABA: Receptor γ -aminobutyric acid (ácido γ -aminobutírico)

R-NMDA: Receptor N-methyl-D-aspartato (N-metil-D-aspartato)

R-Opioide: Receptor opioide

RSC: Respuesta Simpático Cutánea

RTf: Receptor de la Transferrina

SCA 1, 2, 3: Spinal Cerebellar Ataxia type 1, 2, 3 (Ataxia Espino-cerebelosa tipo 1, 2, 3)

SIT: Suggested Immobilization Test (Test de Inmovilización Sugerida)

SIT-Dmax: Max Discomfort while SIT (Malestar máximo durante el SIT)

SIT-MDS: Mean Discomfort Score while SIT (Valor medio de discomfort durante el SIT)

SIT-PLM: Número de PLMW durante el SIT

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

SPECT: Single Photon Emission computed tomography (Tomografía Computerizada por Emisión de Fotones Simples)

SPI: Síndrome de Piernas Inquietas

Tf: Transferrina

TTS: Tiempo Total de Sueño

UM: Unidad Motora

VCM: Velocidad de Conducción Motora

VCS: Velocidad de Conducción Sensitiva

VDT: Vibration Detection Threshold (Umbral de percepción de Vibración)

VGCC: Voltaje Gain Calcium Channel (Canal de Calcio Voltaje Dependiente)

VGSC: Voltaje Gain Sodium Channel (Canal de Sodio Voltaje Dependiente)

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	16
A. GENERALIDADES DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.....	17
1. Diagnóstico del Síndrome de Piernas Inquietas.....	18
1.1. Criterios Diagnósticos esenciales del SPI.....	18
1.2. Características clínicas que apoyan el diagnóstico de SPI.....	22
1.3. Otras características clínicas asociadas al SPI.....	23
1.4. Criterios diagnósticos de SPI en ancianos con deterioro cognitivo y niños.....	24
2. Diagnóstico diferencial del SPI.....	27
3. Epidemiología del SPI.....	31
3.1. Aspectos geográficos	31
3.2. Antecedentes familiares.....	32
3.3. Sexo.....	33
3.4. Edad.....	33
4. Etiología del SPI.....	34
4.1. Deficiencia de hierro y SPI.....	35
4.2. Neuropatía y SPI.....	37
4.3. Insuficiencia renal y SPI.....	40
4.4. Embarazo.....	42
4.5. Enfermedades extrapiramidales y SPI.....	42
4.6. Patología Medular y SPI.....	43
4.7. SPI de origen medicamentoso.....	44

4.8. Ataxia.....	44
4.9. Enfermedades reumáticas.....	45
4.10. Miscelánea.....	45
5. Evaluación del SPI.....	46
6. Fisiopatología del SPI.....	52
6.1. Hipótesis dopaminérgica.....	53
6.2. Neuroanatomía del SPI.	56
6.2.1. Sistema inhibitorio de la nocicepción.....	56
6.2.2. Reflejo Flexor.....	57
6.2.3. Estructuras subcorticales.....	58
6.2.4. Mecanismos de sensibilización central y periférica.....	61
6.2.5. Modelo de dolor crónico.....	63
6.2.6. Patrón circadiano del SPI y empeoramiento con la edad.....	66
7. Tratamiento del SPI.....	67
7.1. Fármacos dopaminérgicos.....	68
7.2. Fármacos antiepilépticos.....	70
7.3. Opiáceos.....	71
7.4. Benzodiacepinas.....	71
7.5. Miscelánea.....	71
B. GENERALIDADES DE LAS NEUROPATÍAS.....	72
1. Composición de los nervios periféricos.....	72
2. Tipos de alteraciones del SNP.....	74
3. Etiología de las neuropatías.....	76
4. Neuropatía Sensitiva Criptogénica.....	76
4.1. Definición. Manifestaciones clínicas.....	76
4.2. Curso evolutivo.....	78

4.3. Diagnóstico neurofisiológico.....	79
4.4. Diagnóstico anatomopatológico.....	79
C. SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS Y NEUROPATÍA.....	81
D. TÉCNICAS NEUROFISIOLÓGICAS.....	88
1. Electroneurografía.....	88
1.1. Electroneurografía motora.....	88
1.2. Electroneurografía sensitiva.....	89
1.3. Electroneurografía mixta.....	90
1.4. Respuestas tardías.....	90
1.5. Respuesta simpático-cutánea.....	92
1.6. Factores que influyen en el registro ENG.....	92
2. Electromiografía.....	93
2.1. Actividad de inserción.....	94
2.2. Actividad espontánea:	94
2.3. Actividad muscular voluntaria:	96
3. Test sensitivos cuantitativos: Termotest.....	98
3.1. Conceptos básicos de los test sensitivos cuantitativos.....	98
3.2. Sistema CASE IV.....	101
3.2.1. Detección del umbral de frío empleando CASE IV (CDT).....	102
3.2.2. Determinación de la sensibilidad dolorosa al calor con el sistema CASE IV.....	107
3.2.3. Estimación de la anormalidad en percentiles.....	110
II. OBJETIVOS.....	112
III. METODOLOGÍA.....	115

A. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	116
B. METODOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO.....	122
1. Diseño del estudio neurofisiológico.....	122
1.1. Extremidades superiores.....	122
1.2. Extremidades inferiores.....	123
2. Metodología de los estudios neurofisiológicos.....	124
2.1. Estudio EMG.....	124
2.2. Estudio ENG.....	125
2.3. Valores de normalidad y criterios patológicos electroneurográficos..	128
2.4. Respuestas simpático-cutáneas.....	129
2.5. Termotest	130
2.5.1. Sensibilidad térmica al frío	130
2.5.2. Sensibilidad dolorosa al calor.....	131
3. Parametros empleados en cada técnica.....	133
3.1. EMG.....	133
3.2. Estudios de conducción motora.....	134
3.3. Estudios de conducción sensitiva.....	134
3.4. Onda F.....	135
3.5. Respuesta simpático-cutánea:.....	135
C. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	136
IV. RESULTADOS.....	138
1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	139
2. SPI Y NEUROPATÍA.....	156
3. SPI NEUROPÁTICO.....	164

4. SPI E HIPERALGESIA.....	170
V. DISCUSIÓN.....	177
1. PREVALENCIA DE NEUROPATÍA.....	178
2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	180
3. SELECTIVIDAD FUNCIONAL DE LA NEUROPATÍA	180
4. FISIOPATOLOGÍA DEL SPI Y NEUROPATÍA.....	184
5. CARACTERÍSTICAS DEL SPI NEUROPÁTICO.....	186
5.1. Ausencia de antecedentes familiares.....	186
5.2. Calidad algésica de los síntomas de SPI.....	187
5.3. Síntomas simultáneos de SPI en los pies y en las pantorrillas.....	188
5.4. SPI neuropático y sexo masculino.....	189
5.5. SPI y diabetes méllitus.....	190
5.6. Progresión rápida de los síntomas.....	191
5.7. Edad al inicio y en el momento del diagnóstico del SPI.....	192
5.8. Intensidad de los síntomas.....	192
5.9. Análisis Multivariante.....	193
6. SPI COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE NEUROPATÍA.....	194
7. SPI E HIPERALGESIA.....	194
7.1. Prevalencia de hiperalgnesia.....	194
7.2. Variables asociadas a la hiperalgnesia en el SPI.....	196
7.3. Fisiopatología de la hiperalgnesia en el SPI.....	196
VI. CONCLUSIONES.....	199
VII. ANEXOS.....	204
VIII. LISTADO DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS.....	243
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	248

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

A. GENERALIDADES DEL SPI

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) es un síndrome sensitivo-motor caracterizado por la necesidad, en muchas ocasiones irresistible, de mover las piernas ante la presencia de síntomas sensitivos de carácter desagradable, en general por la tarde y por la noche durante el reposo. El movimiento alivia, al menos en parte, estas disestesias. El SPI es, posiblemente, uno de los trastornos del movimiento más comunes en la población general, aunque es todavía poco conocido por la comunidad médica.

Debemos el término de Síndrome de Piernas Inquietas al profesor Karl-Axel Ekbom que describió esta entidad en 1945¹. No obstante, con toda probabilidad, las primeras descripciones de SPI se remontan al siglo XVII, cuando el eminente médico Inglés Thomas Willis (que también describió, entre otras enfermedades, la diabetes méllitus o la meningitis) describió un caso en 1672 que cumplía todos los criterios diagnósticos esenciales reconocidos en la actualidad. En un capítulo de su *London Practice of Physick* (1685) escribió²:

“...por lo cual algunos, cuando están en la cama y quieren entregarse al sueño, lo padecen en brazos y piernas. Sus tendones saltan y se contraen y es tan grande su inquietud y tantas las vueltas de sus miembros, que la enfermedad no les deja dormir, como si estuvieran en el lugar del mayor tormento...”

1. Diagnóstico del Síndrome de Piernas Inquietas

El diagnóstico del SPI es fundamentalmente clínico. Se basa en cuatro criterios diagnósticos esenciales publicados en 1995 por el International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)³ y corroborados más tarde por una conferencia de consenso en el National Institute of Health (NIH) en 2002⁴.

1.1. Criterios Diagnósticos esenciales del SPI

Los criterios diagnósticos esenciales del SPI son cuatro³:

- 1) *Una necesidad irresistible de mover las piernas, en general acompañada u originada por sensaciones molestas o desagradables en las mismas.* Esta sensación es descrita con términos como reptante, pruriginosa, abrasadora, quemante, tirante, punzante, eléctrica o como dolor franco. Siempre estos síntomas sensitivos positivos tiene matiz desagradable. En muchas ocasiones, y en dependencia del nivel cultural del paciente, afirman: “no se lo que me pasa, pero tengo que mover las piernas”. Este movimiento puede ser involuntario, simultáneo o no con la sensación molesta, o voluntario como mecanismo de alivio de los síntomas sensitivos. Estos síntomas desagradables no suelen aparecer inicialmente en los pies, sino que se localizan en un área profunda, mal definida de las pantorrillas. En los casos más graves o por complicaciones del tratamiento, como se indica más adelante, estos síntomas pueden extenderse a la cara anterior de las piernas, a los muslos e incluso a las extremidades superiores. Resulta excepcional que los síntomas aparezcan sólo en los brazos⁵ o que la cara se vea afectada⁶. Los síntomas pueden ser unilaterales, pero lo más frecuente es que sean bilaterales, aunque predomine en uno de los lados. Los movimientos

involuntarios tienden a tener un carácter periódico y pueden aparecer tanto en la vigilia como en el sueño. Según cuando aparezcan se denominarán Movimientos Periódicos de las Piernas durante la vigilia (PLMW - Periodic Limb Movement while awake) o Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (PLMS - Periodic Limb Movement while Sleep”). Los PLMS y PLMW no son exclusivos de este síndrome, aunque si se considera que alcanzan una gran sensibilidad diagnóstica a partir de 40 PLMS por hora de sueño (ver más adelante en Evaluación del SPI). En cuanto a los movimientos con carácter voluntario, pueden limitarse a movimientos de flexo-extensión y rotatorios del pie o de los dedos pero en los casos más severos el paciente necesita caminar con los pies descalzos y no resulta excepcional que necesite mojarse con agua fría o con hielo las piernas o incluso meter las manos en el congelador. La angustia y ansiedad que se genera en estos pacientes, les obliga a estas maniobras en apariencia exageradas.

- 2) *La necesidad de movimiento o parestesias desagradables aparecen o empeoran durante los periodos de reposo o de inactividad, tanto en sedestación como en decúbito.* Los síntomas aparecen con una latencia variable, de uno a varios minutos después de tumbarse o sentarse. El reposo induce estos síntomas independientemente de la actividad previa y de la postura del cuerpo. Cuanto más prolongado sea el reposo, mayor es la probabilidad de que aparezcan los síntomas. Los pacientes pueden llegar a evitar los viajes largos en coche o en avión, la asistencia a espectáculos o incluso a reuniones sociales. El grado de reposo influye en la intensidad de los

síntomas⁷. Además del reposo físico también influye el grado de alerta mental. Las actividades intelectuales (como realizar pasatiempos) o manuales que precisen atención (como hacer punto) disminuyen la intensidad de los síntomas. Algunos pacientes que no presentan sintomatología grave, refieren experimentar menos síntomas o incluso ninguno si están distraídos. Esta circunstancia podría explicar el agravamiento que experimentan los pacientes cuando intentan dormir.

- 3)** *La necesidad de movimiento y la sensación desagradable se alivian parcial o totalmente con el movimiento, al menos mientras se realiza la actividad.* Normalmente el alivio aparece de forma completa e inmediata con el movimiento; en pocos pacientes el alivio es incompleto. El tipo de actividad voluntaria desarrollada por el paciente es variable y está relacionada con la severidad de los síntomas. De forma característica los pacientes realizan movimientos de flexo extensión de las extremidades con mayor o menor profusión, se friccionan las piernas, se levantan, o comienzan a caminar. En los casos más graves necesitan el contacto con superficies frías, por eso caminan descalzos, o se mojan las extremidades con agua fría⁴. Aunque con menos frecuencia, un estímulo de calor también puede aliviar a los pacientes en algunas ocasiones. Los síntomas pueden recurrir casi inmediatamente al cesar el movimiento o tras una latencia variable. Cuando el periodo de alivio por el movimiento es escaso, los pacientes pueden referir que no experimentan alivio con el mismo.

- 4) *La necesidad de movimiento o la sensación desagradable se presenta casi exclusivamente por la tarde y por la noche y si se presenta también durante el día, los síntomas empeoran por la tarde y por la noche:* Cuando los síntomas son muy intensos, el empeoramiento nocturno puede pasar inadvertido, pero un interrogatorio detallado puede evidenciar que esta ritmicidad circadiana estaba presente con anterioridad. En la mayoría de los casos, el paciente sin tratamiento alcanza la máxima sintomatología entre las 12 de la noche y las 4 de la madrugada y el máximo alivio entre las 6 de la mañana y las 12 del mediodía^{8,9}. El empeoramiento nocturno aparece independientemente de si el paciente está durmiendo o no. La mayoría de los pacientes tiene un periodo diurno en que los síntomas son mucho menos pronunciados y puede ser capaz de estar sentado o tumbado sin síntomas o con síntomas mínimos de SPI. Los pacientes que presentan síntomas sólo durante periodos de reposo prolongados, como viajes de larga distancia, pueden no experimentar un ritmo circadiano. Por otro lado, la ritmicidad circadiana característica de este síndrome, puede verse influida por la medicación, así como por el trabajo a turnos y por la realización de vuelos transmeridianos, por trastornos del sueño o por alteraciones del ciclo sueño-vigilia (retraso y adelanto de fase).

Los nuevos criterios incluyen cuatro criterios esenciales y tres características clínicas secundarias (tabla 1)⁴, que describen síntomas o características que aparecen con elevada frecuencia en pacientes con SPI, pero que no son estrictamente necesarios para el diagnóstico. El diagnóstico es, por tanto, fundamentalmente clínico. La exploración física y las pruebas diagnósticas

complementarias están dirigidas a identificar causas de SPI secundarias, tratables en la mayoría de las ocasiones (como en el caso de SPI secundario a anemia) y a evidenciar otros trastornos del sueño que pueden acompañar e incluso agravar la sintomatología de SPI. El diagnóstico se apoya y se refuerza con la existencia de mejoría de los síntomas tras la medicación dopaminérgica.

1.2. Características clínicas que apoyan el diagnóstico de SPI

Son tres las características clínicas que apoyan el diagnóstico del SPI:

- 1) *Antecedentes familiares de SPI*: Más del 50% de los pacientes con SPI idiopático tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Cada vez se disponen de mayor evidencia que apoya la existencia de una posible herencia autosómico dominante en estos pacientes¹⁰
- 2) *Respuesta a la terapia dopaminérgica*: Aproximadamente el 90% de los pacientes con SPI mejoran con el tratamiento con fármacos dopaminérgicos, si bien a dosis inferiores a las que precisan en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP).
- 3) *Presencia de Movimientos periódicos de las piernas durante la vigilia y el sueño (PLMS y PLMW)*: Los movimientos periódicos de las piernas (PLMs – Periodic Limb Movements) están presentes en el 80% de los pacientes con SPI. Clínicamente reproduce el clásico reflejo de Babinski (dorsiflexión de cadera, rodilla y tobillo y extensión de los dedos de los pies). Este tipo de movimiento puede también producirse en los brazos. Un índice de PLMS superior a 5 por hora de sueño se considera patológico¹¹, aunque resulta absolutamente inespecífico, ya que numerosas enfermedades y trastornos médicos e incluso situaciones fisiológicas (embarazo y edad avanzada) se pueden asociar a esta frecuencia de PLMS. Montplaisir propone que

un número de PLMS superior a 11 por hora de sueño podría considerarse específico del SPI¹².

1.3. Otras características clínicas asociadas al SPI.

Además de los criterios diagnósticos esenciales y de las características clínicas de apoyo, son típicas las siguientes manifestaciones clínicas:

- 1) *Curso clínico*: El SPI puede aparecer a cualquier edad. El inicio de este síndrome en el adolescente y adulto joven, incluido la edad pediátrica, sugiere una forma de SPI hereditario y el inicio tardío de secundario. Con frecuencia el SPI primario, y en especial el hereditario, tienen un curso clínico más lento y fluctuante y tarda varios años, en torno a 35-55 años en presentarse casi a diario. El SPI secundario, de inicio en la edad adulta, tiene un curso más rápido, con un desarrollo de síntomas diarios en 2-5 años¹³. El SPI secundario desaparece si cesa la causa que lo origina.
- 2) *Trastorno del Sueño*: En torno al 90% de los pacientes presentan dificultades para iniciar o mantener el sueño. Con frecuencia, estas alteraciones del sueño son la razón principal por las que el paciente acude al médico. En los estudios polisomnográficos de sueño nocturno (PSG) se evidencia un incremento de la latencia de sueño (LS), del número de despertares y de microalertamientos y del tiempo de vigilia durante el sueño lo que conlleva una reducción del tiempo total de sueño (TTS), de la eficiencia de sueño (ES) y de las fases de sueño de ondas lentas (Fase 3 y 4 del sueño NREM). Con frecuencia la ES es inferior al 50% de lo normal¹⁴.
- 3) *Exploración física y evaluación médica*: La exploración neurológica es habitualmente normal en el paciente con SPI tanto en su forma

secundaria como primaria. El principal objetivo de la exploración física y neurológica es la identificación de causas potencialmente tratables en el SPI secundario.

Tabla 1: Criterios para el diagnóstico de SPI⁴

<p>Criterios esenciales</p> <ul style="list-style-type: none">- Necesidad o ansia irrefrenable y angustiosa de mover las piernas (inquietud motora), generalmente asociadas a parestesias o disestesias.- Agravamiento o presencia exclusiva de los síntomas durante el reposo (durante el decúbito o la sedestación)- Alivio al menos parcial o temporal con el movimiento- Empeoramiento de los síntomas durante la tarde, la noche o ambas (patrón circadiano) <p>Características clínicas secundarias que apoyan el diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none">- Historia familiar en los casos idiopáticos- Respuesta al tratamiento dopaminérgico- Presencia de movimientos periódicos de las piernas

1.4. Criterios diagnósticos de SPI en ancianos con deterioro cognitivo y niños

El grupo de trabajo del NIH² han sugerido recientemente unos criterios diagnósticos del SPI para algunos pacientes donde el uso de los criterios tradicionales es menos útil: ancianos con deterioro cognitivo y en niños. Los criterios esenciales y de apoyo para el diagnóstico de SPI en el anciano con

deterioro cognitivo se resumen en la tabla 2. Los criterios esenciales para el diagnóstico de SPI en los niños se resumen en la tabla 3.

La presencia de SPI en los niños puede estar relacionado con alteraciones del sueño y problemas neuroconductuales. Los criterios de SPI definidos están dirigidos a niños de entre 2 y 12 años. Para evitar el sobrediagnóstico estos criterios están formulados de manera más estricta que los criterios de los adultos y requieren para el diagnóstico tanto la urgencia de movimiento como la molestia de las piernas. A partir de los 13 años se recomiendan los criterios de los adultos. El mismo grupo de trabajo ha desarrollado también criterios para el Trastorno de Movimientos Periódicos de las Piernas durante el Sueño en los niños (PLMSD – Periodic Limb Movement while Sleep Disease). La relación entre el SPI y los PLMS en los niños no está tan clara como en los adultos y deben ser contemplados como fenómenos separados aunque relacionados. La prevalencia y el significado clínico del PLMSD en los niños es aún desconocida.

Tabla 2: Criterios diagnósticos del SPI en los pacientes con demencia

Criterios esenciales

- Signos visibles de malestar en las piernas
- Actividad motora excesiva en las piernas, incluso con incapacidad para permanecer sentado
- Estos signos son evidentes o empeoran exclusivamente durante periodos de inactividad
- Estos signos mejoran con el movimiento
- Los criterios 1 y 2 aparecen o empeoran durante la tarde o la noche.

Características clínicas secundarias que apoyan el diagnóstico

- Respuesta al tratamiento dopaminérgico
- Antecedentes familiares de SPI
- Historia clínica compatible
- Presencia de PLM durante PSG o actigrafía (PLMW más significativo que PLMS)
- Niveles bajos de ferritina en suero
- Presencia de enfermedades asociadas al SPI
- Alteraciones del sueño y somnolencia diurna
- Necesidad de sujeción mecánica durante la noche

Tabla 3: Criterios esenciales para el diagnóstico del SPI en los niños

<ul style="list-style-type: none">• Presencia de los cuatro criterios esenciales para adultos siempre que se acompañe de una descripción de los síntomas compatible• Presencia de los cuatro criterios esenciales y al menos 2 de los tres siguientes:<ul style="list-style-type: none">- Trastorno del sueño- Familiar de primer grado con SPI- Estudio de sueño polisomnográfico nocturno con un índice de PLMS >5/h
--

2. Diagnóstico diferencial del SPI

Algunas enfermedades pueden simular un SPI, por lo que además de una historia clínica adecuada, puede ser necesaria alguna exploración complementaria para excluir otras causas. En la tabla 4 se relacionan los diagnósticos diferenciales más comunes en el SPI¹⁵

El SPI se confunde con mucha frecuencia con una **neuropatía**. Ambos trastornos, en especial si hablamos de la neuropatía axonal de fibra fina, se asocian a parestesias en miembros inferiores. Existen además evidencias, como se detalla en el apartado de etiología del SPI, de que ambas entidades pueden coexistir. La polisomnografía puede ser útil a la hora del diagnóstico diferencial puesto que la presencia de PLMS apoya el diagnóstico clínico de SPI.

Por su singularidad cabe destacar el **Síndrome de las piernas dolorosas y movimientos de los dedos** (“*Painful legs and moving toes*”), que cursa con dolor de distribución similar al SPI y con movimientos involuntarios de los dedos de los pies en flexión o extensión, aunque el dolor y la sintomatología clínica no se alivian con el movimiento. De forma característica estas manifestaciones desaparecen con el sueño¹⁶

Los **calambres nocturnos** de las piernas son contracciones dolorosas de los músculos soleo y gemelo. Pueden también describirse de forma similar al SPI, pero no existe siempre relación con el reposo y no se alivian con la actividad motora, aunque pueden ser necesarios movimientos sostenidos de dorsiflexión de la extremidad para su alivio.

La **acatisia** es otro diagnóstico diferencial importante¹⁷. Hay circunstancias en las que la acatisia es muy difícil de distinguir del SPI, en especial en el contexto de EP avanzada. En estos pacientes con EP la acatisia aparece por el empleo a largo plazo de fármacos dopaminérgicos, mientras que en el SPI estos fenómenos mejoran la sintomatología clínica. La acatisia se asocia al empleo de neurolépticos, al igual que el SPI, pero la inquietud motora puede distribuirse en cualquier parte del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores) en ausencia de síntomas sensitivos y carece, además, de la ritmicidad circadiana característica del SPI.

El **mioclono** también puede confundirse con el SPI. El mioclono es una contracción muscular breve, involuntaria, que produce un movimiento visible de un segmento corporal. Durante el sueño se han descrito varios tipos de mioclono. El mioclono hipócnico, o del inicio del sueño, puede observarse en individuos normales durante la transición de la vigilia al sueño. El mioclono fragmentario son contracciones tipo torsión, asincrónicas, que ocurren

principalmente en las manos y la cara, de forma característica durante el sueño REM. También se ha descrito el mioclono de origen espinal, limitado a los músculos inervados por unos pocos segmentos espinales adyacentes y habitualmente provocado por patología espinal focal. El mioclono espinal, al igual que los PLMS, también puede persistir durante el sueño.

Otro síndrome infrecuente que puede confundirse con el SPI es el **Síndrome de dolor-fasciculación muscular**. Este síndrome es un trastorno neuromuscular crónico que asocia dolorimiento muscular, dolor quemante, calambres, fasciculaciones y parestesias ocasionales. Habitualmente este síndrome afecta a los músculos de las piernas y con menos frecuencia a los de la cintura, tronco y brazos. A diferencia del SPI los síntomas mejoran con el reposo. La patogénesis de este trastorno no es bien conocida, pero existen evidencias neurofisiológicas de que pueda existir una neuropatía axonal¹⁸

También la **enfermedad vascular** en las piernas puede presentar sensación dolorosa en las mismas. Sin embargo los pacientes con claudicación arterial empeoran cuando caminan y mejoran con el reposo. También existen cambios tróficos en la piel que sugieren enfermedad vascular o venosa, edema maleolar o disminución de los pulsos distales.

Otro síndrome muy poco frecuente, el **Síndrome de Causalgia-Distonía**, puede confundirse con SPI si afecta a miembros inferiores. En este síndrome los pacientes presentan una distonía fija, dolorosa y focal junto con dolor quemante, hiperestesia, hiperpatía y alodinia así como cambios sudomotores, vasomotores y tróficos. Con frecuencia esta distonía se extiende a otras extremidades no afectas. Los estudios neurofisiológicos no revelan patología de interés y es frecuente el antecedente de traumatismo¹⁹.

Tabla 4: Diagnóstico diferencial del SPI

Trastornos generales

Calambres nocturnos de las piernas

Acatisia

Polineuropatía y Neuropatía de fibra fina

Distonía en pies o dedos

Síndrome de Piernas dolorosas y movimientos de los pies

Síndrome de dolor-fasciculación muscular

Ataque de pánico

Enfermedad vascular (insuficiencia venosa, varices, claudicación intermitente, TVP)

Síndrome causalgia distonía

Trastornos afectivos

Trastornos relacionados con el sueño

Insomnio

Trastorno de conducta del sueño REM

Síndrome de Apnea del Sueño

Mioclono relacionado con el sueño

Mioclono hípnico

Mioclono fragmentario

Mioclono espinal

3. Epidemiología del SPI

Los estudios epidemiológicos sobre prevalencia del SPI realizados sobre población general son escasos y muestra además grandes variaciones entre ellos. La mayoría de estos estudios, no incluyen en sus entrevistas los cuatro criterios diagnósticos esenciales para el diagnóstico de SPI³, a pesar de haberse realizado tras la publicación de los mismos. Es probable, por tanto, que la prevalencia estimada de SPI en la población general adulta sea menor de la observada en estos estudios.

Ohayon y Rort²⁰ realizaron 5 estudios transversales en Reino Unido, Alemania, Italia, Portugal y España, incluyendo un total de 18.980 sujetos de entre 15 y 100 años representativos de la población general de estos cinco países europeos, obteniendo una prevalencia del 5,5%. El diagnóstico de SPI se basó en los cuatro criterios diagnósticos esenciales, y, por tanto, la prevalencia estimada de SPI es del 5,5% para los adultos europeos. Otros estudios con diferencias metodológicas significativas como en americano²¹ y el canadiense²², con menor tamaño muestral y sin la aplicación de los criterios diagnósticos esenciales, sugieren una prevalencia en la población general adulta más elevada, en torno al 10%.

Las diferencias en cuanto a la prevalencia entre los diferentes estudios, no pueden explicarse únicamente por el rigor en la aplicación de los criterios diagnósticos de SPI. Existen también otros posibles factores que pueden contribuir a estas diferencias:

3.1. Aspectos geográficos:

En la población asiática, el SPI parece ser relativamente infrecuente. Tan y colaboradores²³ investigaron a 157 sujetos de la población general de edad igual o superior a 55 años y a 1000 sujetos procedentes de atención primaria

de edad igual o superior a 21 años y encontraron una prevalencia del 0,6 y del 0,1% respectivamente. Krishnan y colaboradores²⁴ han publicado una prevalencia del SPI del 0,8% entre la población hindú. En países anglosajones, los estudios del SPI arrojan una prevalencia en torno al 10%^{3,4,21,22}. Globalmente en Europa, la prevalencia es del 5,5%²⁰. Existen dos estudios poblacionales en Alemania: El estudio MEMO²⁵ y el estudio de Berger y colaboradores²⁶ que encontraron una prevalencia del 9,8% y del 10,6% respectivamente. Recientemente, el estudio REST²⁷ sustenta las diferencias encontradas entre las distintas etnias. En este estudio se tomaron muestras representativas de la población de diferentes países: Francia, Alemania, España, Reino Unido y Estados Unidos. La prevalencia global encontrada en Estados Unidos, Alemania y Reino Unido fue superior al 10%, la de Francia alcanzó el 7,4% y la de España fue la menor, del 5,5%. Estos estudios apoyan la observación de que el SPI es relativamente infrecuente entre los asiáticos y muy frecuente en los países anglosajones. Los países mediterráneos parecen tener una frecuencia intermedia.

3.2. Antecedentes familiares:

Existen numerosas evidencias que sugieren que el SPI tiene una base genética con un patrón de herencia poligénico, ya que se ha descrito un 83% de concordancia con gemelos²⁸ y el fenómeno de anticipación genética²⁹. La presencia de SPI en el 45% de los pacientes con Ataxia Espino-Cerebelosa tipo 3 (SCA 3), independientemente de la presencia o no de neuropatía, ha sugerido la posibilidad de que exista una expansión anormal de trinucleóticos CAG³⁰. Winkelmann y colaboradores³¹ encontraron que sobre una muestra de 300 pacientes con SPI, el 54% de los casos idiopáticos y el 17% de los secundarios tenían antecedentes familiares de la enfermedad. Godbout y

colaboradores³² describieron que el 41% de sus pacientes con SPI idiopático tenían antecedentes familiares y Ondo y Jankovic³³ mostraron una prevalencia aún mayor, del 91% en los casos idiopáticos y del 13% en los casos secundarios a neuropatía. Similares resultados se han descrito por otros autores³⁴. Hasta el momento se ha descrito tres locus genéticos posiblemente relacionados con formas de SPI familiar, 12q^{35,36}, 14q³⁷ y 9p³⁸.

3.3. Sexo:

En la prevalencia del SPI parece existir cierto predominio femenino³⁹. El estudio MEMO²⁵ encontró una prevalencia de SPI mayor en mujeres que en hombres (13,87% frente a 6,12%). Ulfberg y colaboradores^{40,41} en Suecia realizaron dos estudios paralelos en mujeres y en hombres; en estos estudios el 11,4% de las mujeres sufría SPI y sólo en 5,8% de los hombres. Berger y colaboradores⁴² mostraron que del 10,6% de pacientes con SPI encontrados de su estudio poblacional, el 66% eran mujeres y el 34% hombres (prácticamente una proporción de 2:1). Existía además en este estudio una influencia clara de la fecundidad: el 8% de las mujeres con SPI eran nulíparas, el 16% tenían antecedentes de un parto, el 19% de dos partos y el 22% de tres o más partos.

3.4. Edad:

La mayoría de los estudios mencionados observan un incremento de la prevalencia de SPI conforme se incrementa la edad. Por ejemplo, en el estudio de Ohayon²⁰ el riesgo de SPI medido por odds ratio (OR) aumentó del 0,81 en el grupo de 20-29 años de edad al 1,72 en los mayores de 80 años. No obstante, parece que este incremento del SPI con la edad parece estacionarse a partir de los 70 años. En el estudio MEMO²⁵ la prevalencia global, hombres y mujeres incluidas, era del 12,75% en el grupo entre los 65-69 años de edad, del 9,85% entre los 70-74 años y del 7,41% en los mayores de 75 años.

Berger y colaboradores²⁶ encontraron una prevalencia global del 8% en el grupo entre 20-29 años, del 27% entre los 50-59 años, del 32% entre los 60-69 años y del 29% entre los 70-79 años.

4. Etiología del SPI.

En casi el 60 % de los pacientes con SPI se descubren antecedentes familiares positivos de la enfermedad³³. Se han descubierto 3 posibles locus genéticos relacionados con al enfermedad, aunque las proteínas causales específicas siguen sin ser descubiertas^{37,43}. Se especula sobre la posibilidad de que puedan intervenir genes con penetrancia variable y que en muchos casos, pacientes con un patrón de herencia con baja penetrancia pueda simular un patrón de inicio esporádico¹⁰. Por otro lado, se han publicado en la literatura medica hasta 20 asociaciones comórbidas con el SPI, aunque es probable que la mayoría de ellas sean casuales, debido a la subestimada prevalencia del SPI en el pasado y a los puntos oscuros que todavía permanecen en torno a su fisiopatología; sólo unas pocas de estas asociaciones parece consistente. Por tanto, los pacientes pueden clasificarse en secundarios, si se evidencia una posible causa médica diferente de la genética y en primarios, que a su vez se clasifican en SPI familiar, si existe evidencia de transmisión hereditaria o SPI esporádica si no existen antecedentes familiares ni causa evidente que la produzca.

Puesto que la patología exacta del SPI es desconocida, la relación entre SPI idiopático y SPI secundario no están bien aclaradas. No se sabe el motivo por el que algunas personas con determinadas enfermedades desarrollan síntomas de SPI mientras que otras no lo hacen. Además no se ha establecido si las personas con una predisposición genética para el SPI pueden permanecer

asintomáticas si no desarrollan otra condición patológica precipitante o si un SPI familiar subclínico o leve puede verse exacerbado por la aparición concurrente de una causa secundaria (aunque se sospeche que sí). Por tanto la interrelación exacta entre genética y entorno continúa siendo desconocida.

Las condiciones médicas que sí parecen guardar una relación estrecha con el SPI, y que, por tanto, pueden ser causa de SPI secundario son: la insuficiencia renal terminal, el déficit de hierro, el embarazo, la neuropatía periférica, la patología medular y, posiblemente, la Enfermedad de Parkinson.

4.1. Deficiencia de hierro y SPI:

Existen evidencias claras que asocian el déficit del metabolismo de hierro cerebral con la presencia y gravedad del SPI. Allen y colaboradores, empleando técnicas especiales de resonancia magnética (IRM), déficit de hierro en el estriado y en el núcleo rojo de pacientes con SPI idiopático⁴⁴. Por otro lado, las concentraciones de ferritina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) están también reducidas en pacientes con SPI⁴⁵. De los hallazgos procedentes de estudios anatomopatológicos de pacientes con SPI, se demuestra déficit de ferritina, aumento de la tinción de la transferrina y reducción de los receptores de la transferrina, (cuando lo esperado es encontrar aumento en el número de receptores de transferrina reactivo al déficit de hierro)⁴⁶. Parece lógico pensar, por tanto, que en el SPI pueda existir una disminución del hierro intracelular en el sistema nervioso central (SNC) secundarios a la alteración de los mecanismos homeostáticos que regulan la entrada y la salida de hierro en la célula y que una disminución en los depósitos sistémicos de hierro puede suponer un descenso en el hierro contenido dentro de las neuronas del SNC. Los mecanismos por los que este hierro intracelular bajo desencadena la sintomatología del SPI no están aclarados del todo. Es posible que puedan

fundamentarse en distintas interacciones observadas entre el hierro y la dopamina:

- El hierro es un cofactor de la tiroxina hidroxilasa, enzima limitante de la producción de dopamina
- La quelación del hierro reduce la expresión y la actividad de la proteína transportadora de dopamina (DAT)⁴⁷
- El hierro es un componente del receptor tipo 2 de la dopamina (D2). La deficiencia de hierro disminuye a un 40-60% el número de receptores D2 postsinápticos en ratones⁴⁸.
- El hierro está implicado en la regulación de la proteína Thy 1, molécula de adhesión celular expresada en gran número de neuronas dopaminérgicas y que regula la liberación vesicular de las monoaminas, incluida la dopamina⁴⁹.

Cuando se investigan los depósitos bajos de hierro a nivel sistémico, la ferritina es el parámetro más útil, puesto que los niveles séricos de hierro libre fluctúan marcadamente a lo largo del día y la transferrina ayuda a identificar un exceso de hierro, pero no identifica con precisión la reducción de las reservas del mismo. No obstante, no siempre unos niveles elevados de ferritina indican unas adecuadas reservas de hierro, puesto que la ferritina es un reactante de fase aguda y puede elevarse artificialmente en algunas situaciones inflamatorias (como en la insuficiencia renal, circunstancia en la que puede ser difícil identificar unos depósitos bajos de hierro)⁵⁰.

O'Keeffe y colaboradores fueron los primeros que describieron la asociación entre el descenso en los niveles de ferritina y la existencia de SPI idiopático⁵¹. También observaron que los niveles de ferritina se correlacionaban inversamente con la gravedad de la sintomatología; además estos síntomas

mejoraban tras el tratamiento con suplementos orales de hierro. Esta relación entre los niveles bajos de ferritina y los síntomas de SPI se presentan a partir de unos niveles de ferritina iguales o inferiores a 50 ng/ml, considerados dentro de límites normales por la mayoría de los laboratorios. Por este motivo se recomienda administrar suplementos orales de hierro a todo paciente con concentraciones de ferritina por debajo de ese nivel.

Sun y colaboradores también encontraron en pacientes con SPI idiopáticos, una correlación inversa entre los niveles de ferritina en sangre (iguales o inferiores a 50 ng/ml) y el número de PLMS y la severidad de los síntomas de SPI⁵².

Algunos autores sugieren que la asociación entre niveles bajos de ferritina y SPI es menos estrecha en pacientes con SPI familiar, en los que el SPI pudiera estar originado por una mala regulación del hierro en el SNC de causa genética, si bien pudiera desencadenarse o agravarse por un déficit concomitante de hierro⁵³.

Además el déficit de hierro continúa siendo el denominador común entre las causas secundarias aceptadas de SPI, como el embarazo y el trasplante renal.

4.2. Neuropatía y SPI:

Con el SPI se han asociado numerosas causas de neuropatía. Sin embargo, la investigación de la posible asociación del SPI con la neuropatía es complicada. En primer lugar, la definición de neuropatía varía en los distintos estudios; algunos estudios incluyen patología del Sistema Nervioso Periférico (SNP) en general, sin diferenciar la neuropatía de la radiculopatía y otros, incluso, incluyen la patología medular en este concepto. En segundo lugar, la mayoría de estos estudios incluyen sólo la neuropatía diagnosticada mediante métodos neurofisiológicos convencionales (electromiografía – EMG y

electroneurografía - ENG) que diagnostican la neuropatía de fibras mielinizadas gruesas mientras que otros incluyen también pruebas sensitivas cuantitativas y biopsia cutánea para la identificación de la neuropatía axonal de fibra fina; por otra parte, no siempre estas pruebas emplean valores de referencia normalizados. En tercer y último lugar, la neuropatía periférica y el SPI son dos enfermedades muy comunes en la población general y es posible que el simple azar haga que un número elevado de pacientes padezca las dos de forma simultánea.

Varios autores han investigado la presencia de SPI en pacientes con polineuropatía. Un estudio retrospectivo que evaluó 800 pacientes con diabetes méllitus en busca de clínica de neuropatía, encontró que solamente el 8% tenía además clínica de SPI frente al 7% que presentaban los controles⁵⁴; en este estudio es interesante destacar que el porcentaje de pacientes con diabetes méllitus tipo 2 afectados por SPI era significativamente superior al presentado por los pacientes con diabetes méllitus tipo 1 ($p=0,02$), aunque también se debe considerar que esta diferencia pudiera ser el resultado de la mayor edad de los pacientes con diabetes tipo 2. En otro estudio prospectivo que evaluó 154 pacientes consecutivos con neuropatía diagnosticada mediante EMG/ENG convencional encontró que sólo 8 (5,2%) cumplían criterios diagnósticos de SPI⁵⁵. Como puede observarse, este porcentaje es incluso menor al observado en la población general. Lopes y colaboradores⁵⁶ estudiaron 100 pacientes consecutivos con diabetes tipo 2 encontrando síntomas de SPI en el 27% de los pacientes incluidos. La presencia de SPI se relacionó de forma significativa con la presencia de neuropatía clínica en estos pacientes ($p=0,001$). No obstante, el diagnóstico fue exclusivamente clínico, ya que no se realizaron exploraciones neurofisiológicas a estos enfermos. Recientemente, Gemignani y

colaboradores⁵⁷, estudiaron 104 pacientes consecutivos con polineuropatía (n=97) o mononeuropatía múltiple (n=7) y encontraron que un 30% de los pacientes con polineuropatía pero ninguno de los pacientes con mononeuropatía múltiple presentaban clínica compatible con SPI. El principal problema metodológico de este estudio es que no se confirmaba mediante test sensitivos cuantitativos (QST – Quantitative Sensitive Test), biopsia de nervio sural o biopsia cutánea los casos que los autores consideraron como neuropatía axonal de fibra fina “pura”, siendo el diagnóstico exclusivamente clínico.

Al investigar la presencia de SPI en formas concretas de neuropatía, si se obtiene mayor incidencia de SPI en algunas de ellas. Gemignani y colaboradores publicaron que el 37% (10/27) de los pacientes con la forma axonal del Charcot-Marie-Tooth (Neuropatía sensitivo-motora hereditaria tipo II - NSMH II) presentaban síntomas compatibles de SPI, mientras que ninguno de los 17 pacientes con la forma desmielinizante (Neuropatía sensitivo-motora hereditaria tipo I - NSMH I) la presentaban⁵⁸. La presencia de SPI en los pacientes con NSMH II se correlacionaba con la presencia de síntomas neuropáticos positivos como el dolor. El mismo grupo ha sugerido también esta asociación en la crioglobulinemia mixta esencial⁵⁹.

Por el contrario, los estudios que evalúan la presencia o no de neuropatía en grupos de pacientes con SPI, sugieren una asociación más potente. Ondo y Jankovic³³ investigaron una serie de 54 pacientes con el diagnóstico de SPI y realizaron estudios neurofisiológicos a 41 de ellos; el 34% de los pacientes asociaban algún tipo de neuropatía periférica. Iannoccone y colaboradores¹⁰ sugirieron que los casos esporádicos de SPI eran el resultado de una neuropatía axonal de fibra fina, imposible de identificar mediante las técnicas

neurofisiológicas (EMG/ENG) habituales⁶⁰. Estudiaron tan solo 8 pacientes mediante EMG/ENG convencional, QST y biopsia del nervio sural, encontrando al menos una anomalía en las diferentes pruebas realizadas. Este estudio fue criticado por la presencia de valores de normalidad mal definidos y por el pequeño tamaño de la muestra. Una evaluación posterior mostró que en algunos pacientes no podía demostrarse evidencia alguna de neuropatía.

Polydefkis y colaboradores⁶¹ evaluaron 22 pacientes con SPI sin factores de riesgo de neuropatía mediante EMG/ENG convencional y biopsias cutáneas; de éstos, 3 tenían neuropatía pura de fibra mielinizada gruesa, 3 tenían neuropatía pura de fibra fina y dos tenían neuropatía mixta. La mayoría de estos pacientes no tenían antecedentes familiares de SPI y sus síntomas comenzaron a mayor edad. La neuropatía de fibra fina es en ocasiones de difícil identificación.

En la actualidad, parece que no existen evidencias suficientes que justifiquen el empleo rutinario de la biopsia cutánea para la investigación del plexo nervioso intraepitelial en los pacientes con SPI. Por el contrario, los QST, en especial las modalidades que exploran la sensibilidad térmica al frío y la sensibilidad algésica al calor permiten la aproximación diagnóstica a la NAFF con elevada sensibilidad y especificidad⁶².

4.3. Insuficiencia renal y SPI:

Existe una prevalencia elevada de SPI en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT), que oscila entre el 20-57% de los pacientes en diálisis según las series. El estudio más extenso, de Collado-Seidel, encontró una prevalencia de SPI definida por criterios diagnósticos del 26% y probable del 32%⁶³. La prevalencia real de SPI en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada es desconocida.

La patogénesis del SPI secundario a IRT es desconocida. La mayoría de las series no han encontrado asociación alguna con ningún marcador de la función renal. Muchas de las asociaciones encontradas se han visto rebatidas por otros estudios. El SPI no se ha podido relacionar con los niveles de nitrógeno ureico o creatinina, con la presencia de neuropatía, frecuente en estos pacientes, ni con alteraciones en el metabolismo de hierro^{64,65}. En general la diálisis no mejora el SPI⁶⁶; no obstante, los pacientes experimentan una mejoría espectacular tras el trasplante renal⁶⁷. Esta observación sugiere que los síntomas están directamente relacionados con la insuficiencia renal más que con la neuropatía urémica. Rogers y colaboradores encontraron mejoría del SPI al tratar a sus pacientes en diálisis con eritropoyetina, aunque ni los niveles de ferritina ni la función renal se correlacionaron con los síntomas de SPI⁶⁸. Es difícil determinar si una alteración en la regulación del metabolismo de hierro puede ser el origen final del SPI en estos pacientes, puesto que los niveles de ferritina pueden encontrarse artificialmente incrementados al tratarse de un reactante de fase aguda y la mayoría de los pacientes en diálisis se encuentran bajo tratamiento con eritropoyetina. Sólo en un estudio se pudo correlacionar el SPI con niveles disminuidos de paratohormona ($p < 0,001$)⁶³.

El SPI en pacientes con IRT se ha relacionado con insomnio y trastornos de ansiedad en este grupo de población⁶⁹. Los pacientes en diálisis sufren numerosos problemas de sueño y el SPI puede ser fácilmente confundido con otros fenómenos sensitivo-motores experimentados por los pacientes en diálisis, como el prurito⁷⁰. Otros autores han relacionado el SPI con la interrupción prematura de la diálisis y un mayor índice de mortalidad en estos pacientes; no está claro si la mayor mortalidad de los pacientes con IRT y SPI

es el resultado de la interrupción de la diálisis o si el SPI es un marcador biológico de algún otro factor que también predice la mortalidad⁷¹.

El SPI en el paciente con IRT es severo, aunque sus características clínicas apenas difieren del SPI idiopático. Wetter y colaboradores compararon las características clínicas y polisomnográficas del SPI idiopático y del SPI urémico sin encontrar diferencias en la arquitectura y en los parámetros de sueño ni en los síntomas sensitivos, aunque con un mayor número de PLMS y peor calidad subjetiva de sueño en los pacientes con SPI; no se encontraron tampoco diferencias en cuanto a las respuestas al tratamiento dopaminérgico⁷².

4.4. Embarazo:

Clásicamente el embarazo, situación caracterizada por déficit de hierro, se ha asociado a SPI. Lee y colaboradores encontraron que el 23% de las mujeres embarazadas durante el tercer trimestre, desarrollan SPI⁷³. Manconi y colaboradores encontraron una cifra similar, del 26%⁷⁴. Aproximadamente, el 20% de las pacientes con SPI familiar exacerban la sintomatología durante el embarazo⁷⁵. Las pacientes embarazadas con SPI tienen niveles de hemoglobina y de hierro plasmático sensiblemente inferiores que las que no lo desarrollaban. Algunos autores han relacionado la presencia de niveles de ácido fólico más bajos durante el embarazo en las pacientes embarazadas con SPI que las que no las presentaban^{73,76}. La mayoría de éstas pacientes mejoran espontáneamente tras el parto.

4.5. Enfermedades Extrapiramidales y SPI:

Varios autores defienden la relación entre el SPI y la EP. No obstante, numerosos estudios arrojan resultados en sentido contrario. Dentro de las similitudes que las relacionan destacan la respuesta del SPI y la EP al tratamiento dopaminérgico, las anomalías presentes en los ganglios de la base

en los estudios funcionales^{77,78} y la presencia de PLMS en estas dos entidades clínicas⁷⁹; se baraja que la causa subyacente de los PLMS sea una deficiencia de la dopamina a nivel espinal⁸⁰. No obstante la patogenia de ambas enfermedades es muy diferente⁸¹. Por otro lado, el SPI puede ser similar a otros problemas nocturnos que aparecen en la EP como la acatisia y las fluctuaciones motoras nocturnas y las complicaciones del tratamiento crónico del SPI con fármacos dopaminérgicos (síntomas de aumento y de rebote) encuentran su paralelismo con las fluctuaciones motoras que aparecen en los pacientes con EP tratados a largo plazo con levodopa. Algunos estudios han encontrado una mayor prevalencia de SPI en los pacientes con EP en relación a la existente en la población general⁸², llegando al 21% en algunos estudios⁸³. Otros no han encontrado dicha asociación⁸⁴. Ondo y colaboradores sugieren que la EP puede suponer un factor de riesgo para el SPI y que éste puede incluso constituir una característica no motora, no reconocida de la EP y que el SPI no supone un factor de riesgo para el posterior desarrollo de EP⁸³. En conclusión, la posible asociación de EP y SPI requiere de estudios epidemiológicos prospectivos de diseño adecuado.

De igual modo, queda por aclarar la posible relación entre el SPI y el temblor esencial familiar.

4.6. Patología Medular y SPI:

La médula espinal parece estar implicada en la patogénesis del SPI según modelos experimentales y observaciones clínicas que han demostrado la presencia de SPI y PLMS tras lesiones medulares. No obstante, no se ha localizado hasta el momento, ninguna lesión anatómica dentro de la médula espinal que justifique la presencia de SPI secundario en estos pacientes. Algunos autores postulan que es la disfunción del tracto inhibitor descendente

la que puede explicar la aparición de SPI en estos pacientes y otros que puede ser secundario a desafrenciación en pacientes predispuestos. Se ha descrito la aparición o la exacerbación de PLMS y de los síntomas de SPI tras la anestesia epidural⁸⁵ y tras lesiones de diferente origen y naturaleza de la médula espinal como traumatismos⁸⁶, neoplasias⁸⁷, enfermedades desmielinizantes⁸⁸, mielitis infecciosas⁸⁹ o siringomielia⁹⁰. Los pacientes con PLMS y SPI secundario a patología medular responden bien al tratamiento dopaminérgico⁹¹

4.7. SPI de origen medicamentoso:

Diversas medicaciones están implicadas en la exacerbación de un SPI preexistente o desencadenar directamente los síntomas de SPI⁹²:

- Los antagonistas dopaminérgicos empeoran el SPI en la mayoría de los casos. Dentro de este grupo farmacológico se incluyen los antipsicóticos (neurolépticos clásicos y atípicos) y los antieméticos (proclorperazina, metoclopramida, promazina, droperidol, prometazina y trimetobenzamida).
- Los antidepresivos en general, y en especial los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden agravar el SPI, aunque en algunos casos pueden llegar a mejorar los síntomas.
- Los antagonistas de 5-HT_{2a} como la mianserina y la mirtazapina, pueden provocar o agravar un SPI.
- Los antihistamínicos, incluidos los que se consumen como hipnóticos, también pueden agravar el SPI.
- Los antidepresivos tricíclicos, por su efecto antihistamínico, pueden también agravar potencialmente los síntomas.
- Otros fármacos como el litio y las benzodiacepinas, pueden también agravar el SPI.

4.8. Ataxia:

Sólo unos pocos estudios relacionan la presencia de SPI con ataxias espino-cerebelosas.

Abele y colaboradores refirieron que en el 28% de los pacientes con ataxias heredodegenerativas (SCA1, SCA2, SCA3) asocian SPI. Dicha asociación no se correlacionaba con la presencia de neuropatía ni a la expansión CAG de nucleótidos, pero si con la duración de la enfermedad⁹³.

Schols y colaboradores³⁰, encontraron que en el 45% de los pacientes con SCA3 se asociaba SPI, pero esta asociación era infrecuente en otros tipos de ataxias hereditarias. Estos autores relacionaron dicha asociación con la presencia de neuropatía.

4.9. Enfermedades reumáticas:

El SPI ha sido asociado con enfermedades reumáticas en series con escasos números de pacientes anecdóticas que no empleaban los criterios diagnósticos de la IRLSSG. En pacientes con artritis reumatoide se ha observado una prevalencia de SPI del 25-30% en estos pacientes⁹⁴ aunque otros estudios no apoyan esta asociación. También se han asociado al Síndrome de Sjögren⁹⁵ y a la fibromialgia⁹⁶. No obstante, estas enfermedades con dolor crónico, pueden también experimentar exacerbación de sus síntomas por la noche y mejorar en algunos casos con el movimiento. Son necesarios más estudios para evaluar en profundidad esta posible asociación.

4.10. Miscelánea⁹²:

Otras enfermedades han sido asociadas de forma anecdótica al SPI, aunque sin evidencias suficientes que las justifiquen: Enfermedad de Huntington, Insuficiencia respiratoria crónica, la porfiria aguda intermitente, la gastrectomía parcial, la insuficiencia venosa y varices, el embolismo arterial periférico, el

Síndrome de la Tourette, el Síndrome de Isaac, el hipotiroidismo y las telangiectasias.

5. Evaluación del SPI

Dada la naturaleza subjetiva de las características clínicas del SPI, su diagnóstico se basa habitualmente en la historia clínica del paciente. El SPI es con frecuencia mal diagnosticado o no reconocido. El primer paso hacia el tratamiento apropiado de los pacientes con SPI es el diagnóstico preciso de la enfermedad y la estimación de la gravedad del mismo. Es fundamental que el paciente cumpla los Criterios diagnósticos definidos por la IRLSSG para el diagnóstico de SPI³, enumerados y desarrollados anteriormente. Para la valoración de la severidad del SPI disponemos de distintas escalas de evaluación clínica.

La escala de evaluación más sencilla es la *Impresión Clínica Global* (CGI – Clinical Global Impresión) que distingue entre intensidad leve, moderada o grave. Se considera leve si los síntomas aparecen cuando el paciente se tumba en la cama para dormir, moderada si aparecen a partir de las 18:00 h de la tarde si se sienta y grave si los síntomas aparecen antes de las 18:00 h^{97,98,99}. Al tratarse de una escala de valoración por el médico puede modificarse su interpretación en dependencia de la frecuencia de aparición de los síntomas y de la intensidad de los mismos. Esta escala es, por tanto, subjetiva y poco reproducible, por lo que sólo debe emplearse en la evaluación clínica en la consulta.

Con fines de investigación y como monitorización de la respuesta al tratamiento disponemos de una escala recientemente validada, la *Escala de Intensidad del Síndrome de Piernas Inquietas de la IRLSSG*¹⁰⁰ (Anexo I). Esta

escala es reproducible y presenta mayor fiabilidad en la evaluación de la gravedad del SPI, aunque no deja de tener un carácter subjetivo, ya que es el paciente el que contesta a cada una de las preguntas. Esta escala contiene 10 preguntas, cada una de las cuales tiene cinco respuestas posibles puntuables del 0 al 4, con una puntuación máxima de 40 puntos. Se considera que el SPI es leve si la puntuación es de 1-10 puntos, moderado si es de 11-20 puntos, grave si es de 21-30 puntos y muy grave si es superior a 31 puntos.

En el diagnóstico, en la determinación del impacto y en el seguimiento clínico del paciente son también útiles los *diarios de síntomas de SPI*, en los que se reflejan en una cuadrícula, las horas del día y de la noche en los que el paciente nota los síntomas, la intensidad de los mismos, y las horas estimadas de sueño. Estos diarios debe rellenarlos el paciente cada mañana, incorporando los datos del día anterior, durante al menos 2 semanas.

Cuando los síntomas típicos están presentes, el diagnóstico se realiza con facilidad. Sin embargo, puede ser más difícil en pacientes con sintomatología atípica o con comorbilidad con otros trastornos del sueño o del movimiento. En estos casos, las pruebas de laboratorio de sueño pueden ser de gran valor.

La mayoría de pacientes con SPI tienen movimientos repetitivos estereotipados mientras duermen y también durante la vigilia. Más del 90% de estos pacientes refieren también dificultad para conciliar o para mantener el sueño¹⁰³. En los estudios PSG se ha evidenciado que los pacientes con SPI presentan un aumento de la LS y del número de despertares o alertamientos relacionados con los PLMS junto a una reducción del TTS, de la ES y de las fases de sueño de ondas lentas. Con frecuencia los pacientes duermen menos del 50% del tiempo que pasan en la cama.

Los PLMs son movimientos rítmicos de extensión del dedo gordo del pie seguidos de dorsiflexión del tobillo, con ocasionales flexiones de la rodilla u de la cadera. Para su cuantificación durante el estudio PSG se emplean los Criterios de Coleman (Tabla 5)¹⁰¹. En general los PLMS son más frecuentes durante la primera mitad de la noche, puesto que abundan más durante las fases de sueño superficial (Fases 1 y 2 de sueño NREM), aunque están presentes en todas las fases de sueño.

Tabla 5: Criterios para cuantificar el Síndrome de movimientos periódicos de las piernas durante la polisomnografía¹⁰⁰

<ol style="list-style-type: none">1. Los movimientos deben formar parte de una series de al menos cuatro movimientos consecutivos de las piernas2. La duración del movimiento debe oscilar entre 0,5 y 5 segundos3. La duración del intervalo intermovimiento (IMI) debe oscilar entre 4 y 90 segundos
--

Cuando los PLMS son intensos, pueden ocasionar alertamientos, visibles en los canales electroencefalográficos (EEG) durante la realización de la PSG. Si los despertares por los PLMS son numerosos, pueden producir un sueño no reparador y de mala calidad. Cuando se evalúan durante el sueño, se determina el índice de PLMS (PLMI, Periodic Limb Movements Index) definido como el número de PLMS por hora de sueño. Es todavía tema de debate que magnitud del PLMI debe considerarse patológico, pero un estudio reciente ha establecido el umbral en 11/hora de sueño¹⁰². Sin embargo, la presencia de un número elevado de PLMS no es específica del SPI, puesto que los PLMS aparecen en una gran variedad de trastornos del sueño y de otras

enfermedades neurológicas o sistémicas, como la narcolepsia, la apnea del sueño o el trastorno de conducta del sueño REM (Tabla 6). También un PLMI elevado puede estar presente en individuos sanos.

Tabla 6: Enfermedades que asocian PLMS

<ul style="list-style-type: none">- Síndrome de Piernas Inquietas- SAOS- Enfermedad de Parkinson- Lesiones medulares- Síndrome de Narcolepsia-Cataplejia- Otras enfermedades neurodegenerativas, con o sin parkinsonismo:<ul style="list-style-type: none">Corea de HuntingtonSíndrome del hombre rígidoEsclerosis lateral amiotrófica- Uremia e IRT- Administración de L – Dopa, litio, etanol, cafeína, neurolépticos, IRSS, tricíclicos- Abstinencia de alcohol- Abstinencia de fármacos (en especial benzodiazepinas)

El PLMI puede emplearse para evaluar la severidad de la enfermedad, aunque la ES presenta mejor correlación con la severidad clínica del SPI¹⁰². No obstante, la ES se sigue considerando un marcador muy inespecífico de alteración del sueño. Además hasta el 12% de los pacientes con SPI no tiene PLMS evidentes cuando se registra su sueño durante una o más noches¹⁰³. Por tanto, la presencia de un número anormal de PLMI durante el estudio PSG

apoya el diagnóstico clínico, pero no es imprescindible su presencia para el diagnóstico firme.

Dado que los síntomas de SPI se observan principalmente durante las horas de vigilia, durante la tarde-noche, se han establecido diferentes métodos diagnósticos para intentar objetivar y evaluar los síntomas subjetivos durante la vigilia. Los PLMW aparecen en particular cuando los pacientes están acostados en la cama intentando conciliar el sueño¹⁰⁴. La periodicidad de los PLMW es similar a los PLMS y los criterios de valoración son los de Coleman modificados (Tabla 7)¹⁰⁵, aunque durante la transición de la vigilia al sueño, aumenta gradualmente el intervalo inter-movimiento (IMI, Intermovement interval) conforme se profundiza en el sueño y disminuye la duración de cada movimiento¹⁰⁴.

Tabla 7: Criterios para cuantificar los movimientos periódicos de las piernas durante el test de Inmovilización sugerida (SIT)¹⁰⁴

1. Los movimientos deben formar parte de una series de al menos cuatro movimientos consecutivos de las piernas
2. La duración del movimiento debe oscilar entre 0,5 y 10 segundos
3. La duración del intervalo intermovimiento (IMI) debe oscilar entre 4 y 90 segundos

A partir de estas observaciones se desarrolló el *Test de inmovilización sugerida o SIT (Suggested Immobilization Test)* que fue desarrollado por Montplaisir y colaboradores¹⁰⁶. El SIT es una prueba para ser realizada por la tarde, 90 minutos antes de acostarse. Se mantiene a los pacientes reclinados en la cama 45° con los ojos abiertos y las piernas estiradas y se les pide que

permanezcan despiertos y quietos. Se registra la actividad de las piernas mediante EMG de superficie con el resto de canales del PSG (EEG, electrooculograma y canales respiratorios) para garantizar que el paciente permanece despierto durante la prueba. Se solicita además al paciente que cada 5 minutos durante la hora que dura la prueba, señale en una escala visual analógica el grado de malestar sensitivo que nota en las piernas. Los PLMW durante el SIT se valoran con los mismos criterios que los empleados para los PLMS con algunas modificaciones¹⁰⁵ (Tabla 7). El PLMW es considerado bilateral si el intervalo entre el movimiento de una pierna y la otra es inferior a 4 segundos. El empleo de estos criterios diferencia los PLMW de las mioclonías (por su duración) y de las ráfagas tónicas continuadas en el EMG (por el IMI). Además, de acuerdo con los Criterios de Coleman (Tabla 5)¹⁰¹, cualquier movimiento de la pierna puntuado debe formar parte de una serie de al menos cuatro movimientos consecutivos y ser así periódico. La mayor duración de los PLMW en relación a los PLMS queda justificado porque es el resultado de una contracción voluntaria de los músculos de las piernas que sigue a la involuntaria con el objetivo de aliviar las disestesias. Habitualmente las disestesias tienen lugar en los 2 segundos inmediatamente previos o posteriores al PLMW, por lo que se considera que ambos, PLMW y disestesia, forman parte del mismo fenómeno motor¹⁰⁷. Los PLMW son más frecuentes durante la segunda mitad del SIT tanto en pacientes como en controles, pero la diferencia sólo es significativa en los pacientes con SPI ($p < 0,05$) lo que sugiere que los PLMW aumentan conforme se prolonga la duración de la inmovilización¹⁰⁶.

Durante la realización del SIT se cuantifica el número de PLMW (SIT-PLM) y se recogen 12 escalas visuales analógicas (EVA) de malestar en las piernas,

determinando el valor medio (SIT-MDS, mean discomfort score) y el valor máximo (SIT Dmax, discomfort máximo). Tanto el SIT-PLM, el SIT-MDS y el SIT Dmax alcanzan su valor máximo en la segunda mitad de la prueba¹⁰⁴. La existencia de un componente voluntario y otro involuntario en los movimientos podría explicar la discrepancia entre un valor elevado del SIT-MDS y el SIT-PLMW en algunos pacientes, puesto que los resultados dependen considerablemente del esfuerzo empleado por los pacientes para mantener sus piernas inmóviles. Podemos afirmar, por tanto, que al menos parcialmente, hay aspectos de los movimientos de las piernas que se encuentran bajo control voluntario.

Combinando el SIT-MDS y el índice de PLMW durante la PSG (PSG-PLMW), algunos autores han encontrado una sensibilidad del 82% y una especificidad del 100% en el diagnóstico de SPI; los índices SIT-PLM y PSG-PLMS resultaron menos específicos¹⁰⁶. Se desconoce por el momento el valor del SIT en la evaluación de la intensidad del SPI y en la respuesta al tratamiento.

Queda por determinar aún el valor de otras técnicas en el diagnóstico del SPI como la *actigrafía*, método ambulatorio y por tanto menos costoso que las pruebas que se realizan en laboratorios de sueño¹⁰⁸.

6. Fisiopatología del SPI

La fisiopatología del SPI continua siendo desconocida y es objeto de constante actualización. Resulta además compleja, ya que se cuenta con más hipótesis que con auténticas evidencias para explicar su aparición. A través de los estudios farmacológicos, neurofisiológicos, de neuroimagen funcional y genéticos disponibles hasta el momento, parece probable que en la aparición del SPI concurren factores periféricos, centrales o ambos.

6.1. Hipótesis dopaminérgica.

La *hipótesis dopaminérgica*¹⁰⁹ es la primera y principal hipótesis aceptada para explicar el origen del SPI. Se basa en el efecto terapéutico demostrado de los agentes dopaminérgicos, tanto de la L-dopa como de los agonistas dopaminérgicos y en la exacerbación de los síntomas de SPI que experimentan los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con fármacos bloqueantes dopaminérgicos centrales (neurolépticos, antidepresivos y cafeína). No obstante, como queda reflejado más adelante, el SPI no es un síndrome de deficiencia dopaminérgica pura, ya que los pacientes experimentan también mejoría bajo tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAES), opiáceos, clonidina y magnesio entre otros.

En el desarrollo de esta hipótesis resulta primordial el *déficit de hierro o la alteración en el metabolismo del mismo dentro del SNC*, que originaría un déficit o una disfunción dopaminérgica en el mismo y éste la aparición de SPI. La mayoría de las circunstancias que presentan SPI secundaria (anemia, embarazo) cursan con alteraciones en el metabolismo del hierro, el déficit de hierro incrementa el riesgo o agrava la sintomatología del SPI y por otro lado, estos pacientes mejoran con suplementos orales o intravenosos de hierro.

Diversos estudios exploran y apoyan el papel que el déficit de hierro tiene en la génesis del SPI. La severidad del SPI presenta una correlación elevada con los niveles disminuidos de ferritina plasmática, en especial a partir de niveles inferiores a 45 ng/ml⁵². Se ha demostrado niveles bajos de ferritina ($p=0,0002$) y altos de transferrina ($p=0,018$) en el LCR de pacientes con SPI idiopático⁴⁵. También con técnicas especiales de IRM se ha demostrado déficit significativo de hierro en la sustancia nigra y con tendencia significativa en el putamen de pacientes con SPI idiopáticos, de forma que el descenso de la concentración

de hierro presentaba una correlación positiva con la severidad del SPI⁴⁴. Recientemente, estudios anatomopatológicos de productos de autopsia de pacientes con formas idiopáticas de SPI evidencian un descenso de la H-ferritina, de la ferroportina y del receptor de transferrina (RTf) con aumento de la transferrina (Tf) en las células de neuromelanina de la sustancia nigra junto con un descenso de la proteína reguladora de hierro tipo 1 (PRH1) con menor producción y actividad biológica del RTf y por tanto con descenso del hierro intracelular en estos pacientes¹¹⁰. La proteína reguladora del hierro tipo 2 era normal en estos estudios. Estos hallazgos anatomopatológicos son consistentes con déficit de hierro dentro del SNC salvo el descenso del TRf, que quedaría explicado por el descenso de la PRH1 y por tanto podemos concluir que son los mecanismos reguladores de la captación de hierro los que estarían comprometidos en el SPI primario. A partir de estas observación se recomienda tratar con suplementos orales de hierro a cualquier paciente con SPI de cualquier tipo que presente una ferritina plasmática inferior a 50 ng/ml. ¿Por qué enlazamos el déficit de hierro con la alteración dopaminérgica? Fundamentalmente por la participación del hierro como cofactor de la tirosina-hidroxilasa en la síntesis de la dopamina y en segundo lugar por los hallazgos obtenidos en modelos animales con déficit de hierro:

- Disminución de los receptores D2 y D1 (RD1 y RD2) en los ganglios basales de ratas de laboratorio¹¹¹.
- Descenso del DAT¹¹². El DAT es una molécula de membrana necesaria para la recaptación de la dopamina y refleja la integridad de las neuronas dopaminérgicas presinápticas en el estirado.
- Incremento de los niveles de dopamina extracelular en el estriado⁴⁷.

Dentro de la hipótesis dopaminérgica, todavía es tema de discusión si la disfunción dopaminérgica en el SPI obedece a una alteración presináptica por compromiso del DAT, postsináptica por disminución de la actividad del RD2 o por ambas. La disfunción del DAT ocasionaría una disminución de la recaptación de dopamina, lo que induciría niveles intrasinápticos normales o aumentados e intracelulares disminuidos. El incremento de la dopamina en la sinapsis potencia los mecanismos de regulación a la baja (“down regulation”) del RD2, y por tanto ocasiona un descenso de la unión de la dopamina al RD2.

Diversos estudios de neuroimagen funcional mediante tomografía computerizada por emisión de fotones simples (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) han explorado esta cuestión sin alcanzar resultados concluyentes. Los estudios mediante SPECT que valoran el DAT a nivel presináptico, no han conseguido demostrar compromiso del mismo en pacientes con SPI idiopático^{113,114}. Los estudios mediante SPECT del RD2 postsináptico arrojan resultados desiguales, ofreciendo solo un posible compromiso del RD2 en el estriado^{113,114,115,116,117}. Los estudios con PET si parecen confirmar un compromiso postsináptico a nivel del RD2 y plantean dudas sobre la participación del DAT en la patogenia del SPI^{77,78,118}. La conclusión que podemos extraer de estos estudios es la clara diferencia con la EP y que permiten afirmar que nos encontramos más ante un trastorno por disfunción dopaminérgica que por pérdida real de neuronas en el estriado:

- El patrón de afectación es claramente diferente: en la EP el putámen se afecta antes y con mayor severidad que el caudado, a diferencia del SPI¹¹⁹.
- La reducción de la captación del RD2 estriatal y del DAT es mucho menor en el SPI que la observada en la EP^{120,121}.

- La excelente respuesta a los fármacos dopaminérgicos aleja al SPI de los parkinsonismos secundarios.

Existen problemas metodológicos que explican en gran medida estas discrepancias: los estudios se realizaron por la mañana, momento del día en el que los pacientes se encuentran asintomáticos y por tanto no parece útil para investigar una disfunción dopaminérgica que se expresa con ritmicidad circadiana. Por otro lado, estos estudios no permiten aclarar si la disfunción se limita al sistema nigroestriado o también a otros sistemas dopaminérgicos (diencéfalo, mesolímbico)

6.2. Neuroanatomía del SPI.

6.2.1. Sistema inhibitorio de la nocicepción.

Disponemos de estudios funcionales que exploran la participación de otros *Generadores Centrales y de las vías nociceptivas* en la génesis del SPI. Estos sistemas y grupos neuronales modulan las aferencias nociceptivas, fundamentales en la presencia de los síntomas sensitivos positivos característicos del SPI y que median en la aparición de PLMs al modular el Reflejo Flexor (RF)¹²². Bucker y colaboradores¹²³ investigaron mediante IRM funcional pacientes con SPI idiopático y los compararon con controles en tres momentos: durante el periodo de síntomas sensitivos, durante el periodo de síntomas sensitivos y motores y durante la imitación voluntaria del PLMW. En el primer periodo observó activación bilateral del cerebelo y del tálamo contralateral a diferencia de los controles; durante el segundo se asistió a una mayor activación del cerebelo además del núcleo rojo (NR) y de estructuras mediales del mesencéfalo y del puente; y, finalmente, durante el periodo de movilización voluntaria observó tanto en controles como en pacientes con SPI activación del pálido y de la corteza motora.

Otros autores también encuentran activación de las vías nociceptivas en los pacientes con SPI. San Pedro y colaboradores mediante estudios de flujo cerebral regional por SPECT con ^{99}Tc -HMPAO demostraron en pacientes con SPI idiopáticos, antes y tras el tratamiento con L-dopa, una reducción significativa de la captación del caudado y en menor medida del tálamo y del cíngulo anterior durante el periodo de síntomas. Este hallazgo es similar al encontrado por otros autores en pacientes con diversos trastornos de dolor crónico, por lo que la reducción de la captación en caudado parece estar relacionada más por el síntoma dolor que por el SPI¹²⁴.

Stiasny-Kolster y colaboradores¹²⁵ estudiaron la sensibilidad al dolor mediado por mecanorreceptores de alto umbral ($A\delta$) y demostraron la presencia de hiperalgesia mecánica estática reversible al año tras el tratamiento con L-dopa, pero no hiperalgesia mecánica dinámica (alodinia). Estos hallazgos apoyan la participación de mecanismos de sensibilización central en las formas primarias de SPI y mecanismos de sensibilización periférica en algunas de las formas secundarias, fundamentalmente en las secundarias a neuropatía. Este hallazgo supone que el SPI debe considerarse más un síndrome con dolor crónico, que un trastorno del sueño o del movimiento.

6.2.2. Reflejo Flexor.

Algunos autores defienden el *Modelo del Reflejo Flexor* para explicar la presencia de PLMs en este síndrome, ya que el patrón de reclutamiento muscular es similar entre ambos y tanto el RF como los PLMs disminuyen bajo la influencia inhibitoria dopaminérgica, de la clonidina y de los opiáceos¹²⁶. El RF es un reflejo polisináptico, involuntario, de protección-retirada ante un estímulo doloroso. Se activa incluso antes de “sentir” el dolor. Se desarrolla a partir de aferencias nociceptivas cutáneas, osteotendinosas y musculares

(nociceptores polimodales cutáneos, mecanorreceptores de alto umbral A δ y nociceptores musculares A δ y C) que alcanzan la sustancia gelatinosa del asta posterior; allí sinaptan con neuronas intercalares que generan excitación postsináptica en motoneuronas inferiores flexoras ipsilaterales, generando las respuestas de corta (RF 1) y larga latencia (RF2)¹²⁷. Bara-Jiménez¹²⁸ demostró que en los pacientes con SPI existe una mayor excitabilidad espinal sobre todo durante el sueño: el RF aparece ante estímulos menos intensos (umbral más bajo) y con mayor área reflexógena, con respuestas aún más tardías (componente tardío de alto umbral FR3). Parece por tanto, que durante el sueño existe una reversión del control espinal inhibitorio normal sobre las motoneuronas inferiores que incrementa el RF y por tanto los PLMs y que, en dependencia del grado de desinhibición espinal dependiente de la fase de sueño, se altera el intervalo entre los mismos (se modifica la periodicidad en relación con las fases de sueño). Estos estudios subrayan el papel de las vías dopaminérgicas descendentes y del LC en el control de los reflejos espinales.

6.2.3. Estructuras subcorticales

Parece, por tanto, que estas estructuras subcorticales, que median en la transmisión nociceptiva, pueden participar también en la génesis del SPI y en la aparición de los PLMs por su implicación en el reflejo flexor. Estas estructuras subcorticales son la médula, el circuito Núcleo Rojo-Cerebelo-Oliva inferior, el tálamo y estructuras dopaminérgicas, fundamentalmente el área 11 (A11).

- La **Sinapsis del Asta Posterior** es el primer eslabón de las aferencias nociceptivas. La primera neurona sensitiva del ganglio raquídeo posterior de las fibras A δ y C liberan a nivel presináptico neurotransmisores excitatorios como el glutamato, sustancia P y CGRP (péptido del receptor del gen de la

calcitonina) pero expresan también receptores GABA (R-GABA) y de opioides (R-opioides) que inhiben esa activación. La segunda neurona situada a nivel de la lámina V del asta posterior expresa receptores NMDA (R-NMDA) y receptores AMPA (R-AMPA) y otros receptores ligados al glutamato y a canales de calcio voltaje dependiente, todos ellos excitatorios, pero también receptores inhibitorios como R-GABAa y receptores de glicina (RGly) que a través de canales de Cl⁻ hiperpolarizan la membrana y la hacen menos excitable a estímulos periféricos. Además, la sinapsis del asta posterior está sometidas a *Control Supraespinal Inhibitorio* mediado por dopamina, norepinefrina y endorfinas¹²⁹. Los canales de sodio voltaje dependientes (VGSC) se expresan en todas las neuronas, y son responsables del inicio del potencial de acción; la mayoría poseen un umbral bajo de excitación y se inactivan rápidamente, pero los VGSC de las neuronas sensitivas, poseen umbrales altos de excitación y se inactivan lentamente: son fundamentales en la aparición y perpetuación del dolor crónico. Es precisamente a nivel de la sinapsis del asta posterior dónde se producen los mecanismos de sensibilización central y periférica, que se detallan más adelante.

- Por otra parte, en la médula cervical del gato se ha identificado el **Generador Espinal del Patrón de la Marcha**¹³⁰, que son un grupo escaso de neuronas dopaminérgicas situadas a nivel periependimario y en el área preganglionar. Este centro regula múltiples mecanismos que incluyen el control de la transmisión aferente durante la marcha, de forma que las aferencias sensitivas constantes que se reciben durante la misma son moduladas y actúan de forma sinérgica con los comandos motores para que no interfieran en la marcha. Estas estructuras tienen menor importancia en el control de las extremidades superiores. Activa una inhibición de aferencias sensitivas durante 1-2 minutos

tras finalizar un periodo de marcha. Este grupo neuronal no se ha podido demostrar en humanos, pero su presencia justificaría el alivio con la marcha y el movimiento de los síntomas sensitivos del SPI y el predominio de los síntomas en las piernas.

- El **Circuito Núcleo Rojo-Cerebelo-Oliva inferior** forma parte del sistema inhibitorio de la nocicepción. La oliva inferior se activa durante el movimiento, inhibiendo las aferencias sensitivas. El cerebelo también inhibe las aferencias sensitivas al activar a la oliva inferior (feed-back inhibitorio gabaérgico: del núcleo dentado se envían aferencias al NR, éste a la oliva inferior ipsilateral y a la médula contralateral). El NR recibe aferencias cerebelosas (núcleo interpósito) y envía eferencias a la médula cervical inferior, que controla fundamentalmente miembros inferiores, activando el RF. Steffens¹³¹ mediante estímulos térmicos dolorosos generó un patrón de descargas rítmicas superponible al patrón de PLMs. Se desconoce si la distribución somatotópica del NR en animales y sus eferencias cervicales pueden extrapolarse a humanos. La participación de este circuito podría también explicar el predominio del síndrome en las piernas, los fenómenos de alivio con el movimiento, su aparición con el reposo y la presencia de SPI en algunas formas de SCA³⁰.

- Estructuras dopaminérgicas como el **A11** también forman parte del sistema inhibitorio de la nocicepción. Estudios experimentales en animales apoyan el papel fundamental del A11 en la inhibición de las aferencias sensitivas^{132,133}. El A11 está situado en la región periventricular hipotalámica, caudal y dorsal al núcleo infundibular del diencefalo y proyecta hacia el asta dorsal, la columna intermedio lateral y la lámina IX del asta anterior. Media en la nocicepción a través de la activación de RD2 en dichas estructuras y en la aparición de PLMs

a través de receptores alfa2 (R-alfa2) por la activación del LC. Guarda, por su localización, una estrecha relación con el Núcleo Supraquiasmático (NSQ) hecho que podría explicar el patrón circadiano característico de este síndrome. Otra característica del sistema dopaminérgico, cuyo papel en la sintomatología del SPI no está del todo aclarada, es el patrón de descarga de las neuronas dopaminérgicas. La tendencia a la descarga es una característica dopaminérgica general, considerándola como un “estado bi-estable”¹³⁴. Se ha descrito en todos los grupos neuronales dopaminérgicos: área 9 (A9), área 10 (A10), A11, NR y médula. El patrón de descargas de las neuronas dopaminérgicas remeda la periodicidad de los PLMs y esta actividad en descarga aparece tras estímulos sensitivos, lo que fundamenta aún más su relación con los PLMs; es conocida, por otra parte, la observación de que los PLMs son posteriores al síntoma sensitivo¹³⁵. Además, este patrón de descargas es inhibido por fármacos dopaminérgicos, opiáceos, antagonista alfa1 y suplementos de magnesio (Mg^{2+}), que controlan los PLMs y los síntomas sensitivos de SPI.

6.2.4. Mecanismos de sensibilización central y periférica.

La *Sensibilización Central*¹³⁶ se produce a nivel de la lámina V del asta posterior medular (donde se localizan las “wide dynamic range neurons”), en la que estímulos prolongados de alta frecuencia sobre las fibras A δ y C (es decir, por la llegada de aferencias sensitivas constantes de las fibras finas dañadas) inducen activación de R-NMDA y R-AMPA (en los que el Mg^{2+} actúa como estabilizador o inhibidor) e inhibición de la activación de receptores GABA (con función inhibitoria). La activación de R-NMDA y R-AMPA incrementa las corrientes de calcio (Ca^{2+}) al interior de la neurona e induce una serie de cascadas metabólicas excitatorias (en las que participa la liberación de

glutamato, de creatín-fosfoquinasa y de óxido nítrico) que ocasionan un descenso en el umbral de despolarización de los VGSC y, por tanto, condicionan un incremento y perpetuación del potencial de acción en las vías espinales sensitivas nociceptivas. Esta activación se puede ver potenciada cuando concurre un descenso de la actividad opioide, GABA, alfa2 o de los RD2.

Un mecanismo similar explica la aparición del fenómeno de *Sensibilización Periférica*¹³⁶: La estimulación repetitiva de los axones sensitivos genera cambios conformacionales de las proteínas de los receptores de membrana que al fosforilarse, generan un incremento de las kinasas y del Ca^{2+} intracelulares, activación de los VGSC e incremento del potencial de acción a nivel del asta posterior medular. Debido a la gran extensión que abarca el campo de influencia de las segundas neuronas nociceptivas se produce una hiperalgesia que se extiende más allá de los límites del dermatoma afectado. Además la sensibilización central favorece la mayor excitabilidad de los reflejos espinales¹³⁷.

El daño sobre las fibras C, no mielinizadas, induce un fenómeno conocido como "*sprouting*" o proliferación de las segundas neuronas sensitivas de las fibras $A\beta$, fibras mielinizadas de bajo umbral, de la lámina III-IV hacia la II, de forma que se interpretan de forma errónea las señales no dolorosas como dolorosas, justificando así la aparición de alodinia. El estudio de Stiasny-Kolster, apoya la existencia de mecanismos de sensibilización central, puesto que evidencia hiperalgesia tanto en manos como en los pies, reversible al año tras el tratamiento con L-dopa. La ausencia de alodinia en los pacientes con SPI, es indicativo de que el mecanismo de "*sprouting*" no está implicado en la génesis de SPI y explicaría razonablemente que no se considerara la

sensibilización central como parte importante de la fisiopatología del SPI. La ausencia de hiperalgesia dinámica estática está relacionada probablemente con diferencias cualitativas en los mecanismos fisiopatológicos de producción de hiperalgesia en el SPI comparado con el dolor neuropático¹²⁵. La ausencia de hiperalgesia dinámica estática podría explicar también la baja incidencia de SPI en pacientes con neuropatía globalmente consideradas^{54,55,57} ya que en las neuropatías sin afectación de la fibra fina no aparecerían los cambios en la plasticidad del asta posterior anteriormente descritos.

A su vez existe un control supraespinal que induce analgesia a través de la activación de RD2, R-alfa2, y R-opioides espinales, con un efecto directo inhibitorio sobre las aferencias nociceptivas inhibiendo las corrientes de calcio en las sinapsis del asta posterior. La pérdida de este control suprasegmentario por degeneración de las vías descendentes del A11 y opioides, favorece la perpetuación del dolor, transformándolo en crónico y potenciando el mecanismo de sensibilización central¹²⁹. Esta disfunción en el control suprasegmentario del dolor en los pacientes con SPI es compartido con otros síndromes dolorosos crónicos como la fibromialgia^{138,139}. De hecho se ha descrito una posible asociación entre ambos síndromes^{140,141}.

6.2.5. Modelo de Dolor Crónico

Con todo lo expuesto anteriormente, podemos establecer un “*Modelo de Dolor Crónico*” que explique la aparición de SPI y de todos los síntomas y signos relacionados, incluido los PLMs, basado en:

- Presencia de fenómenos de Sensibilización periférica y central.
- Pérdida o disminución del control inhibitorio suprasegmentario a nivel espinal.

- Concurrencia de ambos mecanismos con desequilibrio entre la transmisión nociceptiva aferente y la inhibitoria descendente¹⁴².
- Todo ello favorecido por la especificidad de los VGSC de las neuronas sensitivas.

Toda la fisiopatología anteriormente expuesta justifica la respuesta del SPI y los PLMs a fármacos diferentes a los dopaminérgicos. Los receptores de membrana implicados, que modulan la nocicepción, el RF y el patrón de descarga de las neuronas dopaminérgicas son:

- RD2 y DAT
- R-NMDA
- Aferencias noradrenérgicas (R-alfa1 y R-alfa2)
- R-opioides
- R-GABA

Un aspecto todavía no muy bien explorado es la relación entre el patrón de descarga de las neuronas dopaminérgicas y la aparición de SPI y PLMs. La liberación de dopamina durante las descargas estimula los autoreceptores RD2, que deprimen la actividad neuronal¹⁴³. Las corrientes de sodio (Na^+) asociadas al DAT modulan la excitabilidad de neuronas dopaminérgicas¹⁴⁴ produciendo inhibición de las aferencias nociceptivas en el asta posterior y del RF. Los fármacos dopaminérgicos activan estas vías dopaminérgicas descendentes consiguiendo efectos analgésicos e inhibitorios del RF y por tanto de los PLMs.

La activación de R-NMDA interfiere en el patrón de descargas de las neuronas dopaminérgicas y potencia la transmisión nociceptiva en el asta posterior. El R-NMDA se bloquea por un ión Mg^{2+} situado en posición central; una aferencia sensitiva induce liberación de glutamato que desplaza este ión

Mg²⁺, facilitando la corriente de entrada de Ca²⁺. El Mg²⁺ antagoniza la liberación de glutamato y de los canales de Ca²⁺ vía bloqueo del R-NMDA. Este hecho explica el efecto terapéutico del Mg²⁺¹⁴⁵, de la ketamina¹⁴⁶ y de la amantadina¹⁴⁷ en algunos pacientes con SPI.

Todos los grupos noradrenérgicos pontinos, LC, área 5 (A5) y área7 (A7) proyectan a la médula. El LC, que juega un papel fundamental en la atonía durante el sueño, recibe además aferencias del A11. Los R-alfa1 participan en el patrón de descarga de las neuronas dopaminérgicas (incrementan el patrón de descargas) y los R-alfa2 en la inhibición de la nocicepción. Por ello, los antagonistas de R-alfa1 como prazosín y clonidina reducen la frecuencia de descarga de las neuronas dopaminérgicas¹⁴⁸.

Los opioides poseen un efecto depresor del RF y de la nocicepción. La activación de R-opioides presinápticos regula la entrada de estímulos nociceptivos en la sinapsis del asta posterior medular. Se ha demostrado su efecto analgésico a través de la activación del LC^{149,150}. Además, la morfina a dosis bajas incrementa la transmisión dopaminérgica en la médula¹⁵¹. La distribución de la activación en cerebelo durante los síntomas sensitivos (en ambos hemisferios cerebelosos) coincide con la distribución de los R-μ opioides observados en estudios histológicos en cerebelos humanos¹⁵². La activación de R-δ opioides (gabaérgicos) desinhiben las neuronas que envían proyecciones al LC, ocasionando su activación, por lo que es necesario unos niveles adecuados de noradrenalina para la correcta respuesta a los opiáceos.

Los fármacos anticomiciales, en especial la gabapentina, actúan potenciando los receptores gabaérgicos, que modulan la transmisión nociceptiva aferente y potencian la transmisión dopaminérgica descendente a la médula. Una gran número de fármacos antiepilépticos han demostrado su eficacia en el control

del dolor neuropático a través del bloqueo o potenciación de diferentes canales iónicos. Todos, salvo la gabapentina, parecen presentar menor capacidad de inhibición de los PLMs que los fármacos dopaminérgicos.

6.2.6. Patrón circadiano del SPI y empeoramiento con la edad.

El patrón circadiano del SPI, que se caracteriza por una aparición de los síntomas y una mayor severidad de los mismos entre las 23:00 y 1:00 de la noche, encuentra también justificación fisiopatológica.¹⁵³ Esta observación se basa en evidencias que muestran que la melatonina inhibe el sistema dopaminérgico¹⁵⁴, que el hierro y la L-dopa presentan un ritmo circadiano similar, con un nadir al atardecer¹⁵⁵ y en la estrecha relación entre el A11 y el NSQ, el gran marcapasos central que regula los ritmos biológicos. Este ritmo circadiano es independiente de la privación de sueño.

Otra característica observada en los pacientes con SPI es el empeoramiento que experimentan con la edad¹⁰. Diversos estudios en animales constatan que conforme se incrementa la edad aparece un incremento de la excitabilidad del asta posterior con modulación descendente inalterada¹⁵⁶ y, además, la degeneración del A11 con la edad podría explicar la aparición de SPI esporádica en ancianos.

En resumen, en relación a la fisiopatología del SPI, podemos establecer que:

- Es un trastorno de los mecanismos inhibitorios de la nocicepción y del RF con implicación de circuitos y estructuras subcorticales diferentes del nigroestriado.
- Existe una pérdida de control suprasegmentario, sobre todo del A11, con pérdida o disminución de la activación de RD2 espinales, de la actividad opioide y de la actividad alfa-adrenérgica a nivel espinal.

- Existe un incremento de las señales nociceptivas, fundamentalmente en los casos de neuropatía axonal de fibra fina, en la que se involucran las fibras C y A δ con la aparición de mecanismos de sensibilización central y periférica.
- La aparición de los síntomas en la cara posterior de las piernas podría explicarse por la participación del NR y CSPG.
- La aparición de los síntomas con el reposo y el alivio con el movimiento puede ser debida a la participación de la oliva inferior, del cerebelo y de A11.
- La presencia del patrón circadiano característico puede explicarse por el propio ritmo circadiano del hierro y de la dopamina, por las conexiones entre el NSQ y A11 y por la inhibición experimentada por la dopamina por la acrofase de melatonina.
- La presencia de los PLMs puede justificarse por la desinhibición del RF.
- El SPI no es sólo un síndrome de deficiencia dopaminérgica o de hierro dentro del SNC, sino que participan otros neurotransmisores y receptores neuronales que explican la respuesta a otros fármacos (R-opioides, R-NMDA, R-GABA y R-alfa1/2).

7. Tratamiento del SPI

Antes de iniciar el tratamiento específico del SPI debe investigarse una posible causa tratable del mismo, fundamentalmente el déficit de hierro. Cuando el paciente presente una ferritina inferior a 50 ng/ml, hay que administrar suplementos orales de hierro, como ya ha quedado fundamentado en la fisiopatología. Algunos pacientes mejoran al administrar suplementos de magnesio oral. También se debe explorar la posible administración de fármacos potencialmente inductores del SPI. Otros pacientes, en especial los

casos leves, pueden mejorar evitando el consumo de cafeína o de alcohol. Por otra parte, hay también pacientes que experimentan mejoría sintomática al realizar actividades alertantes, como realizar crucigramas o pasatiempos¹⁵⁷.

El pilar fundamental del tratamiento farmacológico del SPI lo constituyen los fármacos dopaminérgicos, tanto la L-Dopa como el resto de los agonistas dopaminérgicos. No obstante, como ya se ha adelantado en la fisiopatología del síndrome, otros fármacos también han demostrado cierta eficacia en el control de los síntomas, como los fármacos antiepilépticos y los opiáceos, entre otros.

7.1. Fármacos dopaminérgicos:

a) L-Dopa.

La L-Dopa fue el primer fármaco investigado y el que en primer lugar obtuvo la indicación para el SPI y el PLMSD. Su eficacia ha quedado probada en estudios a corto y largo plazo, con nivel de evidencia I^{158,159,160}.

b) Agonistas dopaminérgicos

Todos los agonistas dopaminérgicos han mostrado eficacia para el control del SPI y PLMS, aunque no todos con el mismo nivel de evidencia:

- Pergolide dispone de estudios con nivel de evidencia I, II y V y está aprobado su uso en SPI y PLMS¹⁶¹. Fue el primer agonista que se empleó en el SPI y el que antes obtuvo la indicación. No obstante, ha sido relegado a fármaco de segunda elección tanto en EP como en SPI debido a su capacidad para desencadenar valvulopatía cardíaca.
- Ropinirol ha demostrado recientemente su eficacia en el SPI y PLMS, a partir de estudios con nivel de evidencia I^{162,163}.
- Pramipexol es el último agonista en obtener la indicación para el SPI y PLMS^{164,165}.

- Cabergolina ha demostrado eficacia en el SPI y PLMS en un estudio controlado¹⁶⁶ y rotigotina¹⁶⁷ y bromocriptina¹⁶⁸ en estudios piloto.
- Otros agonistas que se han empleado de forma anecdótica, pero con éxito, tanto en SPI como en PLMS son el lisuride, el talipexol, el piribedil, alfahidroergotamina, la selegilina, la amantadina, el aripiprazol y la apomorfina subcutánea¹⁶⁹.

Las dosis eficaces de los fármacos dopaminérgicos empleadas en el SPI son sensiblemente inferiores a las empleadas en la EP¹⁶⁹.

Ante la eficacia demostrada por la mayoría de los fármacos dopaminérgicos, es lógico que se pueda plantear dudas en la elección del mismo. En general, todos han demostrado una elevada eficacia en el control del SPI, PLMS y parámetros del sueño, con un perfil de efectos secundarios similar, salvo pergolide¹⁷⁰. Por tanto debería prestarse especial atención a los efectos secundarios específicos que presentan los fármacos dopaminérgicos en los pacientes con SPI. Estos efectos secundarios específicos son los síntomas de aumento y de rebote. Allen y colaboradores fueron los primeros en describir los *síntomas de aumento* en pacientes con SPI tratados con L-dopa¹⁷¹. Con posterioridad, los agonistas dopaminérgicos también han demostrado generar estos mismos síntomas.

Se entiende por síntomas de aumento el adelanto en la hora de aparición de los síntomas de SPI, la aparición de una latencia acortada de comienzo de los síntomas al iniciar el reposo, el incremento de la intensidad de los síntomas y la aparición de síntomas de SPI en áreas corporales previamente no afectadas. La aparición de estos síntomas obliga a incrementar la dosis del fármaco o a adelantar la hora de su administración. Parece que su aparición depende de la severidad de los síntomas de SPI y

de la dosis administrada del fármaco, siendo más frecuente su aparición en los pacientes más severos y en los tratados con dosis mayores. El fármaco con mayor potencial de producir síntomas de aumento es la L-dopa, con aparición hasta en el 80% de los pacientes bajo tratamiento crónico¹⁷¹. El resto de agonistas dopaminérgicos presentan una frecuencia de aparición similar, en torno al 30% de los pacientes tratados¹⁷².

Guilleminault y colaboradores describieron el *fenómeno de rebote* en pacientes con SPI bajo tratamiento crónico con L-dopa¹⁷³. Se caracteriza por la aparición de nuevo de los síntomas de SPI tras 2-6 horas después de la toma del fármaco. El fenómeno de rebote parece estar relacionado con la vida media del fármaco, por ello, estos síntomas son muy frecuentes con L-dopa, apareciendo hasta en el 47% de los pacientes tratados¹⁷⁴. No hay datos suficientemente contrastados sobre la posible aparición de síntomas de rebote con agonistas dopaminérgicos. Para intentar solucionar los síntomas de rebote con L-dopa, algunos autores han administrado preparados retard de L-dopa, generando en estos pacientes hasta un 60% de síntomas de aumento¹⁷⁵. La administración de L-dopa con entacapona, aunque prometedora, no está todavía suficientemente contrastada, sin olvidar el riesgo de aparición de síntomas de aumento¹⁷⁶. Por todos estos motivos, se recomienda emplear agonistas dopaminérgicos en los pacientes que precisen tratamiento (casos moderados-severos) y reservar la L-dopa para los casos leves o para los que precisen tratamiento intermitente¹⁵⁷.

7.2. Fármacos antiepilépticos

Actúan sobre diferentes receptores y con mecanismos de acción múltiples, bloqueando la transmisión nociceptiva por mecanismos similares a las

ejercidas para el control del dolor neuropático e inhibiendo, aunque sea parcialmente, los PLMs.

- a) Gabapentina: es el FAE más utilizado en el SPI. Ha mostrado eficacia en el control tanto de los síntomas de SPI como de los PLMS, ejerciendo un efecto positivo sobre la arquitectura del sueño¹⁷⁷.
- b) Valproato sódico, carbamacepina y otros FAES, pueden ser eficaces en el control de los síntomas de SPI, pero no de los PLMs asociados¹⁷⁸.

En general, se recomiendan los FAES como primera línea para el tratamiento del SPI asociado a neuropatía y como adyuvante o como segunda línea en pacientes con respuesta parcial a dopaminérgicos¹⁷⁷.

7.3. Opiáceos

Los opiáceos muestran, en general, menor eficacia sobre los SPI y PLMS que los agonistas dopaminérgicos, pero pueden emplearse como alternativa terapéutica en caso de fracaso o intolerancia a agonistas o FAES o como tratamiento adyuvante de éstos¹⁷⁹.

7.4. Benzodiacepinas

La benzodiacepina más empleada es el clonacepam, que ha mostrado eficacia tanto en el control de los síntomas como en la eficiencia de sueño, pero no en los PLMS. Se piensa que su efecto no es específico sobre el SPI, sino que evita los síntomas al inducir el sueño¹⁸⁰.

7.5. Miscelánea

Otros fármacos empleados para el SPI con cierta respuesta son la clonidina¹⁸¹ o el baclofén¹⁸² entre otros.

B. GENERALIDADES DE LAS NEUROPATÍAS

El sistema nervioso periférico (SNP) incluye los órganos sensitivos cutáneos, los nervios periféricos vegetativos, sensitivos, motores o mixtos, los plexos, los ganglios raquídeos donde se sitúan los somas neuronales sensitivos, las raíces posteriores y anteriores, la porción extragial de las raíces motoras y las células de Schwann que actúan de envoltura de los axones de los nervios periféricos. Se incluyen también los pares craneales.

1. Composición de los nervios periféricos.

Los nervios están constituidos por fascículos de fibras mielínicas y amielínicas. Las fibras mielínicas están cubiertas varias capas de células de Schwann y las amielínicas por una sola. El grosor de cada fibra nerviosa va a determinar la velocidad de conducción de las mismas: a mayor grosor, mayor velocidad de conducción; por ello, la fibra fina va a tener una velocidad de conducción muy lenta.

Las fibras mielínicas se distinguen por su calibre en:

- Fibras gruesas tipo I o A β , somáticas (sensitivo-motoras).
- Fibras intermedias tipo II, que transportan la información de las motoneuronas α y γ .
- Fibras finas tipo III o A δ , que transmiten la sensibilidad térmica y nociceptiva (dolorosa).

Las fibras amielínicas tipo IV o C son las asociadas al Sistema Nervioso Vegetativo.

En la tabla 8 se resumen los principales tipos de fibras nerviosas.

Tabla 8: Tipos de fibras nerviosas

I.	Fibras A
	Fibras mielinizadas de los nervios somáticos
	a) Nervios musculares
	- Aferentes
	Grupo I (12-21 μ)
	Grupo II (6-12 μ)
	Grupo III (1-6 μ)
	Grupo IV (fibras C)
	- Eferentes: Motoneuronas alfa
	Motoneuronas gamma
	b) Nervios cutáneos
	Aferentes: A α (6-17 μ)
	A δ (1-6 μ)
II.	Fibras B
	Fibras autonómicas mielinizadas preganglionares
III.	Fibras C
	Fibras no mielinizadas de nervios somáticos y autonómicos

2. Tipos de alteraciones del SNP.

Las lesiones del SNP pueden clasificarse patológicamente en:

- **Neuronopatías:** la lesión recae inicialmente en el cuerpo neuronal, apareciendo secundariamente una degeneración del axón respectivo.
- **Neuropatía:** cuando la lesión primaria aparece sobre los nervios periféricos. A su vez, puede ser:
 - Axonal: cuando la noxa actúa originariamente sobre el axón.
 - Desmielinizante: inicialmente se afecta la mielina con presencia de desmielinización segmentaria, y, secundariamente, posible proliferación de células de Schwann.
 - Mixta: se afectan ambos.

Tanto las neuronopatías como las neuropatías (por axonopatía, por mielinopatía o por ambas) se denominan neuropatías *parenquimatosas*.

Cuando se altera el tejido conectivo del endoneuro y del perineuro, como en el caso de la lepra, la sarcoidosis, la amiloidosis o el síndrome tóxico por aceite de colza adulterado, la neuropatía se denomina *intersticial*

Cuando la neuropatía es consecuencia de un trastorno de los vasa nervorum, como en las vasculitis, se denominan neuropatías *vasculares*.

A su vez, las neuropatías pueden clasificarse clínicamente según diferentes parámetros:

1) **Extensión:**

- Polineuropatía: así se define a la afectación bilateral, simétrica y sincrónica de los nervios.
- Neuropatía focal (mononeuropatía): cuando se afecta un solo nervio.

- Neuropatía multifocal o mononeuropatía múltiple: se afectan varios nervios de forma asimétrica.
- También deben considerarse por su topografía especial las enfermedades de los principales plexos y de las raíces medulares.

2) Distribución:

- Distal: Es el patrón habitual de presentación de las neuropatías.
- Proximal: sólo aparece en ciertas neuropatías motoras.

3) Selectividad funcional:

- Exclusivamente motoras.
- Exclusivamente sensitivas o sensitivas puras.
- Mixtas.
- Mixtas, con predominio motor.
- Mixtas con predominio sensitivo.

4) Curso evolutivo:

- Agudas: cuando el comienzo es brusco o en pocos días.
- Subagudas: se establecen en un periodo de semanas o pocos meses.
- Crónicas: El comienzo es insidioso y evoluciona en años.

Dada la composición heterogénea del SNP y las distintas formas de presentarse las lesiones, las enfermedades del SNP pueden adoptar diferentes patrones clínicos, patológicos y neurofisiológicos cuyo conocimiento es primordial para orientar adecuadamente el estudio y alcanzar el diagnóstico correcto.

3. Etiología de las neuropatías.

Las principales causas de neuropatías son traumáticas, inmunoalérgicas, infecciosas, las enfermedades sistémicas, hereditarias y tóxicas.

A pesar de un estudio etiológico exhaustivo y, en ocasiones repetido, no puede determinarse la causa de una neuropatía en todos los pacientes. En dependencia de las series, hasta en el 24-70% de los pacientes con diagnóstico de neuropatía, no se alcanza el diagnóstico etiológico de la misma.

En el anexo II se resume la clasificación etiológica de las neuropatías, la batería de exploraciones complementarias útiles para el diagnóstico etiológico de las polineuropatías y el diagnóstico diferencial de las neuropatías sensitivas crónicas.

4. Neuropatía Sensitiva Criptogénica.

Un buen número de neuropatías idiopáticas clínicamente son de predominio sensitivo o sensitivas puras, en las que los métodos neurofisiológico convencionales (EMG/ENG) arrojan pocos, y en la mayoría de las ocasiones, ningún dato que objetive su existencia. Este tipo de neuropatías se conocen como *Neuropatías Axonales de Fibra Fina (NAFF)* o según nomenclatura reciente *Polineuropatía Sensitiva Criptogénica (NSC)*¹⁸³.

4.1. Definición. Manifestaciones clínicas.

La NSC es un trastorno que suele comenzar en la sexta década de la vida y que puede afectar sólo a la fibra fina o a una combinación de fibra mielínica y amielínica con claro predominio sensitivo y axonal. La progresión de los síntomas puede durar años incluso décadas. Cuando el síntoma predominante es el dolor o la afectación principal es de la fibra fina, suele predominar en mujeres. Los síntomas son muy variados, dominando los síntomas sensitivos

positivos, sobre todo el dolor. Los pacientes suelen referir disestesias tipo pinchazo, ardor o calambre, fundamentalmente en los dedos y plantas de los pies que se incrementan al caminar, con el calor o que se intensifican por la noche. Algunos pacientes refieren alodinia con el roce de las sábanas o la ropa. Los síntomas negativos (hipoestesia fundamentalmente) y vegetativos son muy poco frecuentes. Sólo algunos pacientes refieren hipoestesia al frío. Los síntomas indicativos de afectación de fibra gruesa, resultan excepcionales. Pueden observarse cambios autonómicos hasta en el 90% de los pacientes con NSC, fundamentalmente de tipo colinérgico, como boca seca, xeroftalmia, sequedad de la piel o impotencia. La hipotensión ortostática franca es infrecuente y a menudo sólo evidentes con pruebas de provocación como el test de la tabla vasculante.

Thompson y Thomas, incluyen el SPI dentro del espectro de síntomas sensitivos positivos que pueden acompañar a las neuropatías periféricas¹⁸⁴. Los hallazgos clínicos son muy variados y dependientes de los tipos de fibra afectados, pero en los casos con afectación pura de la fibra fina, puede observarse sólo hipoestesia al pinchazo o a la sensación de frío. En algunos pacientes el único dato exploratorio es la hiperalgesia al pinchazo. Los reflejos de estiramiento muscular, están en general conservados. En la mayoría de estos pacientes la exploración neurológica es completamente normal.

La definición de *neuropatía sensitiva pura* no debe ser rígida en el sentido de excluir completamente la afectación motora, ya que si así fuera estaríamos hablando en la mayoría de las ocasiones de neuronopatías o ganglionopatías, puesto que la afectación sensitiva axonal pura es excepcional. En el concepto de neuropatía sensitiva axonal debe aceptarse la presencia de síntomas y signos motores mínimos, que pueden aparecer en la mayoría de las ocasiones

al cabo de muchos años de síntomas sensitivos y que técnicamente implicaría la presencia de una neuropatía sensitivo-motora.

En conclusión, al hablar de una NAFF, hay que entenderla dentro de un espectro continuo de síntomas, que puede iniciarse exclusivamente con síntomas sensitivos positivos, continuar con participación sensitiva de fibra mielinizada y finalizar con afectación sensitivo-motora de tipo axonal o mixto.

4.2. Curso evolutivo

El curso evolutivo de este tipo de neuropatías es muy variado: puede permanecer estable durante años tras un periodo progresivo inicial o seguir un curso lentamente progresivo. Algunos pacientes pueden experimentar mejorías espontáneas. Pero incluso en los casos progresivos más crónicos, la afectación motora o sensitiva con afectación funcional severa resulta excepcional. No obstante, el dolor crónico en los pacientes con NAFF predominante es a menudo resistente al tratamiento médico.

En la mayoría de los pacientes con NSC no se alcanza el diagnóstico etiológico. En algunas series sólo se consigue obtener el diagnóstico etiológico en el 29-36% de los pacientes tras 2-3 años de seguimiento. Las etiologías más frecuentes en estos casos fueron el enolismo crónico, el déficit de B12, la presencia de un síndrome paraneoplásico y la existencia de una gammapatía monoclonal.

4.3. Diagnóstico neurofisiológico.

Los hallazgos electrofisiológicos (EMG/ENG) en la NSC en general reflejan una afectación de tipo axonal predominante de fibras sensitivas. El hallazgo más frecuente es la reducción o ausencia del potencial evocado sensitivo (PES) fundamentalmente de los nervios surales. No obstante, en algunos laboratorios no se considera este hallazgo como patológico en pacientes

mayores de 60 años. Es poco frecuente la presencia de mínimos hallazgos de desmielinización o de alteraciones de la conducción motora. Cuando existe exclusivamente NAFF la EMG/ENG convencional puede ser completamente normal o revelar mínimas alteraciones en la conducción. Los QST, aunque no se encuentran disponibles en la mayoría de los laboratorios neurofisiológicos, parecen poseer una elevada sensibilidad a la hora de diagnosticar NAFF, cercana al 100% por algunos autores¹⁸⁵.

Las alteraciones vagales medidas por el intervalo R-R aparecen sólo en el 28-64% de los pacientes, y a menudo son muy leves; además el grado de afectación era más severo si existían también anomalías en el resto de valores de conducción nerviosa¹⁸⁶. La investigación de las respuestas simpáticas sudomotoras mediante QSART (quantitative sudomotor axon reflex test) parecen ser más sensibles que los QST a la hora de detectar NAFF, no así las respuestas simpático-cutáneas mediante estímulo eléctrico¹⁸⁷. No obstante, el QSART es una técnica diagnóstica no disponible en la mayoría de los laboratorios de neurofisiología.

4.4. Diagnóstico anatomopatológico

En la mayoría de los casos, la biopsia de nervio sural no es necesaria para el diagnóstico de una neuropatía sensitiva. Su utilidad parece reducirse a la detección de un amiloidosis o de una vasculitis subyacente. En los casos de NSC el hallazgo principal es la pérdida de fibras mielinizadas con datos de degeneración axonal activa, en ocasiones acompañados de signos de remielinización. Además, en los pacientes con participación predominante de la fibra fina, la biopsia de nervio sural no suele revelar hallazgos patológicos.

El estudio de la densidad de fibras no mielinizadas intraepidérmicas (FNIE) mediante biopsia cutánea, desarrollado en la última década, parece ser un

método diagnóstico prometedor en el estudio de la NSC y NAFF, aunque todavía es una técnica en desarrollo, sin una suficiente implantación y con metodología aún no bien estandarizada. Recientemente, se ha publicado la Guía de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) para el uso de la biopsia de piel en el diagnóstico de la neuropatía periférica¹⁸⁸. Además la sensibilidad de esta técnica es variable entre los diferentes grupos de estudio, oscilando entre el 69-90% en las diferentes series. La especificidad si parece mayor, alcanzando el 95-97%¹⁸⁷. Tampoco disponemos de estudios diseñados expresamente para correlacionar los QST y las pruebas del sistema nervioso autónomo con la biopsia cutánea. Parece que existe mayor correlación entre la biopsia cutánea y la medición de los umbrales de dolor por calor^{189,190} que con los umbrales de percepción al frío^{191,192}, aunque la diferencia es pequeña, por lo que al menos por el momento, el QST y la biopsia cutánea deben considerarse métodos complementarios en el diagnóstico de NAFF¹⁸³.

La concordancia entre la cuantificación de las FNIE y la amplitud del PES del nervio plantar medial en pacientes con valores de conducción de los nervios surales normales, sugiere que el registro del nervio plantar medial es un método más sensible que el estudio del nervio sural para el diagnóstico de la neuropatía sensitiva¹⁹³. La cuantificación de las FNIE permite evaluar mejor el diagnóstico de la NAFF que los estudios de conducción nerviosa y la biopsia de nervio sural (recomendación de nivel A)¹⁸³. La correlación inversa entre la densidad de las FNIE y el umbral de dolor por calor evaluado mediante QST en pacientes con NAFF, demuestra que ambos métodos pueden evaluar de forma fiable el deterioro de las FNIE en las neuropatías periféricas (recomendación de nivel A)¹⁸³.

C. SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS Y NEUROPATÍA

La ausencia de neuropatía periférica es un criterio fundamental para el diagnóstico de SPI idiopático¹³. Los primeros estudios que evaluaban neurofisiológicamente a pacientes con formas primarias de SPI no encontraron anomalías significativas^{194,195,196}. No obstante, cada vez disponemos de más estudios que encuentran una mayor incidencia de SPI entre los pacientes con neuropatía y al contrario, encuentran neuropatías en los pacientes diagnosticados de SPI. A pesar de estas observaciones, la realización de estudios neurofisiológicos de rutina, no está incluida en las recomendaciones diagnósticas para la valoración del SPI salvo que la historia clínica o la exploración física sugieran datos que apoyen la existencia de neuropatía.

La mayoría de los estudios que asocian el SPI con la neuropatía, sólo inciden en la presencia o ausencia de alteraciones electromiográficas o de los valores de conducción nerviosa, pero no exploran la posible afectación de las fibras amielínicas o pobremente mielinizadas^{33,55,58}. Por ejemplo, Gemignani⁵⁹ encontró una asociación entre la neuropatía por crioglobulinemia y el SPI, pero sólo investigó la fibra mielinizada, aunque los pacientes referían síntomas que sugerían afectación de la fibra fina (ardor y pinchazos en los pies). Este mismo grupo, en un estudio reciente⁵⁷, sí encuentra asociación entre la presencia de SPI y la NAFF, pero en base sólo a criterios diagnósticos clínicos de la misma, no apoyándose en estudios morfométricos o de QST.

Sólo algunos investigadores incluyen QST y biopsias de nervio sural y/o cutáneas para el diagnóstico de NAFF^{60,61,197}. Estos estudios arrojan resultados que apoyan la participación de las fibras amielínicas (fibras C) y pobremente mielinizadas (fibras Aδ) en la aparición de los síntomas de SPI. Por tanto, si se incluye la valoración de la fibra fina en estos pacientes, la incidencia de

neuropatía en pacientes con SPI podría ser superior a la reconocida en la actualidad.

Iannaccone y colaboradores⁶⁰ estudiaron 8 pacientes con el diagnóstico de SPI idiopático. Les practicó a sus pacientes un estudio PSG, EMG, ENG, QST y biopsia de nervio sural. Este grupo no incluyó pacientes con historia de neuropatía, enolismo crónico, mielopatía o radiculopatía o que evidenciaron en la analítica déficit de vitamina B12 y de ácido fólico, niveles bajos de ferritina, glucemia y creatinina elevadas, alteraciones en el proteinograma y presencia de autoanticuerpos positivos (ANA, AntiDNA, antimitocondriales, antimúsculo liso), de crioglobulinas o de otros reactantes de fase aguda. Los estudios electrofisiológicos incluían valores de conducción nerviosa de ambos nervios peroneos profundos, VCS de ambos nervios surales así como la amplitud en todos ellos. Se practicó estudio EMG en al menos dos músculos distales de la extremidad inferior (tibial anterior y gemelo interno), y en caso de encontrar anomalías, en otro músculo distal del antebrazo y mano. Se realizaron potenciales evocados somatosensoriales del nervio tibial en el tobillo y del nervio mediano en la muñeca en aquellos pacientes que presentaban sintomatología sensitiva positiva. Se empleó para el QST un Termotest (Somedic AB, Suecia) estimulando la planta del pie y área anteromedial de la pierna en ambos lados. El QST mostró aumento del umbral de percepción al calor en 7 pacientes y al frío en 5 pacientes. No se encontraron alteraciones en los valores de conducción nerviosa en ninguno de ellos. Cinco pacientes presentaron alteraciones EMG compatibles con daño axonal. En los pacientes con anomalías neurofisiológicas, la biopsia de nervio sural confirmó el diagnóstico de neuropatía axonal. Concluyen estos autores que el SPI puede ser el primer síntoma asociado a neuropatía axonal, que todo paciente con SPI

debe ser evaluado clínica y neurofisiológicamente incluyendo el QST para detectar neuropatía concomitante y que los pacientes con SPI en los que no existan evidencias clínicas o neurofisiológicas de neuropatía, la biopsia de nervio sural no está indicada.

Polydefkis y colaboradores⁶¹ estudiaron 22 pacientes consecutivos que cumplían los criterios de la IRLSSG de SPI mediante neurofisiología convencional, QST y biopsia cutánea para valoración del plexo nervioso epidérmico (Ratio fibras nerviosas intraepidérmicas muslo/tercio distal pierna). Los valores normales de referencia para los estudios ENG fueron los siguientes: valores de conducción nerviosa de ambos nervios surales y peroneos profundos > 39 m/seg, amplitud de los potenciales evocados motores (PEM) >2 mV, del potencial evocado sensitivo (PES) >5 μ V para los mayores de 60 años y de 9 μ V para los menores de 60 años. A todos los pacientes se les aplicó la Escala Clínica de Intensidad del SPI, un Cuestionario de Síntomas Neuropáticos (Neuropathy Symptoms and Change questionnaire-NSC) y se cuantificó el grado de afectación neurológica (Neurologic Impairment Score-NIS). Ningún paciente sufría diabetes, insuficiencia renal, déficit de vitamina B12 ni enolismo crónico. Sólo 8 pacientes (36%) fueron diagnosticados de neuropatía, pero en el trabajo no se describe el diagnóstico etiológico de la misma. Tres pacientes presentaban sólo afectación de fibra mielinizada con descenso leve de la amplitud del potencial evocado sensitivo (PES) de los nervios surales con biopsia cutánea normal, 2 pacientes presentaban neuropatía sensitivo-motora de tipo mixto y NAFF en la biopsia cutánea y 3 pacientes exclusivamente NAFF. Entre los pacientes con NAFF (biopsias cutáneas patológicas), el 80% presentaban un inicio tardío de su SPI, frente al 18% de los que tenían biopsias normales; en cambio, no se observaron

diferencias significativas en el inicio del SPI en dependencia o no de la afectación de la fibra mielinizada. En este estudio el QST no fue útil para el diagnóstico de NAFF, aunque no detallan en el trabajo el tipo de aparato ni la metodología de estudio empleada. Los pacientes con NAFF presentaban una puntuación en la NSC y NIS superior al resto, con independencia de si estaba o no afectada la fibra mielinizada. No se encontraron diferencias en cuanto a la intensidad de la clínica de SPI entre los pacientes con neuropatía de cualquier tipo y los que no la presentaban. En cambio si era significativamente superior el porcentaje de pacientes con NAFF que referían los síntomas de SPI como dolorosos respecto a los que no la presentaba (80% frente a 20%). Los pacientes con cualquier tipo de neuropatía presentaban un menor porcentaje de antecedentes familiares de SPI respecto a los que no tenían neuropatía (20% frente a 65%).

Happe y Zeithofer¹⁹⁷ estudiaron 22 pacientes que cumplían los Criterios de la IRLSSG y 40 controles con el objetivo de demostrar la existencia de NAFF mediante QST en pacientes con SPI idiopática. La existencia de alteraciones en los valores de conducción nerviosa por electroneurografía fue un criterio de exclusión. Emplearon el método del termoestimulador de Marstock¹⁹⁸, aplicado sobre el dorso del pie no dominante. No realizaron biopsias cutáneas. Los pacientes con SPI presentaron una reducción en la sensibilidad al frío en comparación con los controles ($p=0,035$), y también tendencia, aunque sin significación estadística, a un incremento de la sensibilidad dolorosa al calor. No se observó correlación entre la intensidad de la clínica, la duración del SPI así como con la edad de comienzo de los síntomas con los resultados de los umbrales térmicos. Los umbrales de percepción al frío fueron significativamente superiores ($p=0,038$) y los de percepción al dolor por calor inferiores ($p=0,038$)

en los pacientes con SPI sin antecedentes familiares. Los autores concluyen que existe una mayor incidencia de afectación de fibra fina en los pacientes con SPI idiopática que en los controles.

Schattschneider y colaboradores¹⁹⁹ investigaron a 42 pacientes con SPI mediante la realización de ENG (de los dos nervios peroneos y de ambos nervios surales), de QST (mediante el termotest modelo Somedic AB, Suecia) y del test del reflejo nociceptivo axonal cuantitativo (QNART: Quantitative nociceptor axon reflex test). Se excluyeron del estudio pacientes con enfermedades neurológicas del SNP o SNC no relacionadas con el SPI que pudieran ocasionar alteraciones en la percepción sensitiva o bien pacientes que en el momento del estudio se encontrasen bajo tratamiento con fármacos capaces de influir sobre los resultados de los test sensitivos. Se realizó a todos los pacientes anamnesis y exploración clínica completa, insistiendo en la presencia o no de posibles síntomas o signos neuropáticos, estudio ENG y analítica sanguínea que incluía niveles de vitamina B1, B6 y B12, ácido fólico, TSH, serología reumática, metabolismo del hierro, creatinina, urea y HbA1c. Los pacientes en los que no se encontraron hallazgos patológicos se consideraron casos idiopáticos y el resto, secundarios. Veintidós pacientes se consideraron casos secundarios; en ellos, los estudios ENG revelaron la presencia de neuropatía. El 23% de los casos de SPI secundarios y el 42% de los casos idiopáticos, tenían antecedentes familiares de SPI. Se observaron claras diferencias demográficas entre los casos idiopáticos y los secundarios. En los pacientes con SPI idiopático existía predominio estadísticamente significativo del sexo femenino. La edad de comienzo y la edad en el momento del diagnóstico era significativamente menor en los pacientes con SPI primario. No se observaron diferencias en ambos grupos en cuanto a la presencia de

antecedentes familiares de SPI, la duración de los síntomas o las Escalas de Intensidad del SPI empleadas (Escala de Severidad de la IRLSSG y Escala de la JHRLSS John Hopkins Restless Legs Severity Scale). Los resultados en los dos grupos de pacientes se compararon con grupos controles de características demográficas similares. Tanto en los pacientes con SPI primario como secundario se obtuvieron umbrales de percepción al frío y al calor en el dorso de ambos pies significativamente superiores a sus correspondientes grupos controles. Se evidenció la existencia de NAFF mediante QNART en el 72% de los pacientes con SPI secundario. No se demostró hiperalgesia térmica en los pacientes con SPI. No existían tampoco diferencias significativas de los umbrales térmicos en los pacientes bajo tratamiento con L-dopa en relación a los controles. Sólo se pudo practicar QNART en 14 pacientes con SPI secundario y en 12 pacientes con SPI idiopático. El QNART evidenció disfunción de las fibras C en el grupo de SPI secundario en relación al grupo de SPI idiopático ($p < 0,05$). Se observó una correlación negativa entre los umbrales de percepción de calor y el grado de vasodilatación de la piel mediada por las fibras C. Los autores concluyen que en el SPI idiopático existe una disfunción de las vías somatosensoriales centrales ya que la presencia de umbrales térmicos alterados no puede explicarse por la afectación de la fibra C. Por otro lado, al no encontrar diferencias en cuanto a la presencia de NAFF en sus pacientes con SPI secundario con la descrita en pacientes con neuropatía sin SPI, consideran que la NAFF, no puede explicar por sí sola la aparición de SPI.

El fenotipo del SPI neuropático parece ser ligeramente diferente del fenotipo del SPI idiopático^{33,61}. Los síntomas de SPI neuropático se presentan inicialmente de forma más aguda y a una edad más avanzada, y progresan

mucho más rápidamente. Un gran número de pacientes con SPI neuropático alcanzaron la máxima intensidad clínica dentro del primer año tras el inicio de los primeros síntomas, lo que no es frecuente en los casos idiopáticos. El SPI idiopático suele empezar con sensaciones entre el tobillo y la rodilla, mientras que el SPI neuropático suele iniciarse más distalmente o de forma aleatoria en toda la pierna. El SPI neuropático también puede acompañarse de dolor de características neuropáticas, que con frecuencia es quemante y más superficial. El paciente en contadas ocasiones es capaz de diferenciar el componente doloroso y la urgencia de movimiento; sin embargo, estos síntomas sí que pueden responder de forma diferente al tratamiento. La necesidad de movimiento del SPI mejora con el tratamiento dopaminérgico mientras que el componente doloroso mejora con gabapentina y opiáceos. Por otro lado, los pacientes con SPI neuropático parecen presentar un riesgo menor de desarrollar el fenómeno de aumento de los síntomas con el tratamiento dopaminérgico crónico, por lo que pueden ser tratados más fácilmente con dopaminérgicos durante periodos de tiempo más prolongados²⁰⁰.

A pesar de estas diferencias fenotípicas, es imposible diferenciar con precisión en la clínica un SPI neuropático de una forma primaria. Por tanto, las similitudes clínicas entre el SPI neuropático e idiopático sugieren una patogenia común. Algunos autores defienden la realización de un ENG/EMG en todos los casos con SPI, aunque su utilidad es discutible en casos con una clara historia familiar y con ausencia de signos clínicos de neuropatía en la exploración clínica. La identificación de una neuropatía no es una cuestión banal: su diagnóstico implica la investigación de enfermedades subyacentes y potencialmente tratables.

D. TECNICAS NEUROFISIOLOGICAS

1. ELECTRONEUROGRAFIA

La electroneurografía (ENG)²⁰¹ es una técnica neurofisiológica diseñada para al estudio de la fibra nerviosa. Consiste en la obtención de un potencial evocado motor o sensitivo tras un estímulo eléctrico. Con ésta técnica obtenemos información sobre la integridad o no de la vaina de mielina del nervio, a través de las latencias y de las velocidades de conducción motoras o sensitivas, así como del estado de los axones del mismo, a través de la amplitud y del área del potencial evocado. El potencial evocado, motor o sensitivo, es el resultado del cambio de polaridad que experimenta el potencial de reposo de la membrana neuronal o del axón cuando le alcanza un impulso nervioso²⁰². Hay diferentes tipos de estudios electroneurográficos:

1.1. Electroneurografía motora

Los valores de conducción motora se obtienen de forma ortodrómica a través de la estimulación del nervio, registrando el potencial evocado motor (PEM) sobre el músculo. Los parámetros que se valoran fundamentalmente son la latencia motora distal (LMD) medida en milisegundos (mseg), la velocidad de conducción motora (VCM) medida en metros por segundo (m/seg), la amplitud del PEM medida en milivoltios (mV) y su duración y área, indicativos de la posible existencia de dispersión espacial.

La *latencia motora* se mide desde el artefacto de estímulo hasta el inicio de la primera declinación, en general negativa (por convención en neurofisiología, todo lo que se dirige hacia arriba es negativo y los que se dirige hacia abajo es positivo) del potencial de acción muscular y expresa el tiempo que tarda el potencial de acción en alcanzar el electrodo de registro hasta el punto de

estimulación. Este tiempo incluye el recorrido del estímulo a lo largo del axón, la transmisión neuromuscular y la fibra muscular.

Si calculamos las latencias a un mismo músculo desde dos puntos distintos del nervio, podemos calcular la velocidad pura del potencial de acción entre esos dos puntos. Se calcula restando ambas latencias, por lo que se elimina así el tiempo de transmisión neuromuscular y el de contracción de la fibra muscular (que será variable de fibra a fibra). Basta con medir la distancia entre esos dos puntos en mm y dividirla por el tiempo en mseg para obtener la *velocidad de conducción motora* (VCM) expresada en m/seg.

La *amplitud* del PEM puede medirse de pico a pico o de base a pico. En este estudio la amplitud se ha medido de pico a pico.

Se recomienda para la evaluación de la *duración* del potencial medir la de la fase negativa, menos sujeta a variaciones por la técnica el estímulo. El inicio positivo o negativo del PEM depende del tipo de electrodo de registro empleado. El inicio puede ser positivo con electrodos de aguja concéntricos. La duración da la medida de la dispersión temporal o variabilidad en la conducción entre las distintas fibras que constituyen el nervio (fibras de conducción rápidas muy mielinizadas y fibras de conducción lenta pobremente mielinizadas).

1.2. Electroneurografía sensitiva

Puede obtenerse de forma antidrómica (en contra del sentido de la transmisión del impulso nervioso de la fibra sensitiva) al estimular el nervio y registrar el potencial evocado sensitivo (PES) en área cutánea distal dependiente de dicho nervio, o bien ortodrómica (a favor del sentido de la transmisión del impulso nervioso) al estimular un área cutánea distal y registrar en un segmento del nervio más proximal. Para el estudio ortodrómico sensitivo

suele ser necesario el empleo de electrodos de aguja monopolares muy próximos al nervio (técnica de “near-nerve”).

Los principales parámetros empleados son la velocidad de conducción sensitiva (VCS) medida en m/seg, la amplitud del PES medido en μV , su duración y área (como medida también de una posible dispersión temporal).

A diferencia de la electroneurografía motora, al no mediar entre estimulación y registro ninguna estructura que no sea fibra nerviosa, permite la obtención de la *velocidad de conducción sensitiva* (VCS) en el espacio entre el punto de estimulación y el punto de registro. La latencia es aconsejable medirla en el inicio del potencial (es frecuente que exista una pequeña punta positiva inicial).

Se recomienda medir la *amplitud* del potencial en su fase negativa, menos dependiente de las circunstancias técnicas de registro.

La *duración* del PES tiene el mismo significado que en la neurografía motora, pero ha de valorarse con más cuidado debido al fenómeno de cancelación de fase (llegada asíncrona al electrodo de registro de los potenciales generados en las distintas fibras nerviosas, coincidiendo fibras con fases negativas y positivas, que se cancelan. Este fenómeno es más evidente cuando el registro se realiza con electodos bipolares y cuanto más alejado quede el electrodo de registro del estímulo).

1.3. Electroneurografía mixta

Se obtiene al estimular distalmente un nervio sensitivo-motor con registro proximal simultáneo de un PEM antidrómico y de un PES ortodrómico.

1.4. Respuestas tardías

Las respuestas tardías son PEM que pueden acompañar a la respuesta directa muscular denominada respuesta M. Son respuestas de un doble trayecto, aferente a partir del punto de estimulación (antidrómico) y eferente a

partir de su reflejo en una estructura más proximal (ortodrómico). La latencia, es pues, superior a la latencia de la respuesta M. Sólo dos respuestas tardías ofrecen interés diagnóstico para la clínica: La respuesta o reflejo H y la respuesta F u Onda F.

La *respuesta H* es un reflejo monosináptico, que se produce por aferencias sensitivas procedentes de las fibras Ia de los husos musculares que activa monosinápticamente en la motoneurona alfa. Su aplicación principal es el estudio de la excitabilidad de la motoneurona y el diagnóstico de radiculopatías, en especial S1.

La *Onda F* es una respuesta tardía exclusivamente motora. Se obtiene a partir de la estimulación supramaximal de cualquier nervio motor; se genera además de un potencial ortodrómico, otro antidrómico que se transmite hasta las motoneuronas anteriores, donde en un escaso porcentaje (1-5%) se ven despolarizadas, con la consiguiente aparición de otro potencial evocado motor que será conducido de nuevo hasta el músculo. Se denomina Onda F por su descripción original anglosajona en la musculatura intrínseca del pie (foot). En condiciones normales hasta un 20% de los estímulos, pese a ser supramaximales, no generan respuesta F.

Se considera que la persistencia de la Onda F está disminuida si ésta es menor de un 40% (se recomienda realizar entre 10-20 estímulos). La persistencia puede estar disminuida si existen bloqueos proximales, como es el caso de radiculopatías o polirradiculoneuropatías.

Otro parámetro que se valora en la Onda F es la latencia, que se encuentra alargada en casos de neuropatías. La latencia de la Onda F en condiciones normales es variable de un estímulo a otro (cronodispersión) lo que traduce las distintas velocidades de conducción de las fibras motoras por las que se

transmite. Un incremento en la cronodispersión puede ser un indicador precoz de neuropatía.

También puede determinarse la VCM proximal del nervio (si se mide la distancia desde el punto de registro hasta el área lumbar mediante la fórmula: distancia en mm/latencia proximal de la onda F en mseg (dónde la latencia proximal se calcula con la fórmula $(\text{latencia F} - \text{latencia M} - 1)/2$, admitiendo que el tiempo que tarda en despolarizar las motoneuronas es de 1 mseg) y el valor de la F ratio (Latencia proximal/latencia M). El cálculo del valor de la F ratio es una medida más fiable que la VCM proximal para la detección de desmielinización proximal o distal en el nervio. Un valor de la F ratio descendida, es un indicador fiable y precoz de neuropatía, y un valor de la F ratio aumentada, es indicativo de desmielinización proximal.

1.5. Respuesta Simpático-Cutánea

La respuesta simpático-cutánea (RSC) es el registro de las modificaciones de la actividad galvánica de las glándulas sudoríparas cutáneas (mediada por fibras C simpáticas) ante un estímulo inesperado (adrenérgico), que puede ser emocional, eléctrico o generado por un valsalva. Este reflejo incluye a la transmisión simpática central. La sensibilidad y especificidad de esta prueba para la valoración de la neuropatía de fibra fina es baja. Este reflejo se inhibe con la repetición del estímulo, por lo que es necesario dejar pasar tiempo suficiente entre estímulos repetidos. Aunque existen publicados valores de normalidad en cuanto a su latencia y amplitud, se recomienda valorar tan solo como patológica la ausencia de las mismas, debido a la gran variabilidad de las respuestas incluso en el mismo paciente. En general se explora en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.²⁰³

1.6. Factores que influyen en el registro ENG

Uno de los aspectos en los que se debe prestar gran atención es la temperatura cutánea en el momento de realizar la exploración, que debe resultar al menos de 34°C. El frío enlentece las velocidades de conducción. Siempre que la temperatura cutánea sea inferior a 34°C debe calentarse la extremidad o bien realizar una corrección automática de la misma, incrementando la velocidad de conducción un 5% o 2,4 m/seg por grado que esté descendido.

La edad es otro factor importante: los nervios del recién nacido muestra unos valores de conducción nerviosa aproximadamente la mitad de los del adulto, y aumentan progresivamente hasta los 2-3 años cuando alcanza los valores del adulto. A partir de los 60 años, los valores de conducción y la amplitud de los potenciales evocados vuelven a descender en torno a un 10%.

Existen tablas de normalidad para cada nervio que incluyen las modificaciones de los valores de conducción y de amplitud por edades y segmentos nerviosos estudiados. Estas tablas de normalidad también dependen de la técnica de estímulo empleada. Por tanto, es obligatorio en cualquier publicación, describir las técnicas de estímulo y registro empleadas con sus correspondientes tablas de normalidad.

2. ELECTROMIOGRAFIA^{201,202}

Con la electromiografía obtenemos el potencial de unidad motora (PUM), resultado del sumatorio de los distintos cambios de polaridad que experimenta el potencial de reposo de la membrana de todas las fibra musculares que pertenecen a una misma unidad motora. La unidad motora la constituyen el cuerpo neuronal de la motoneurona alfa, su axón y todas las fibras musculares alcanzadas por las terminaciones de ese mismo axón. Para su registro se

emplean electrodos de aguja mono o bipolares. Habitualmente en nuestro medio se emplean electrodos de aguja concéntricos bipolares con una sección aproximada de $0,07 \text{ mm}^2$, que permite recoger de forma simultánea hasta 6 potenciales de acción distintos.

En la electromiografía se valoran:

1. Actividad de inserción:

Aparece por una despolarización leve de la membrana ante la inserción de la aguja. Es un hallazgo habitual y normal, pero puede estar disminuido o ausente en los casos de sustitución fibrosa o por isquemia del músculo. Por otro lado, puede observarse actividad de inserción incrementada en procesos neuropáticos o miopáticos, lo que traduce inestabilidad de la membrana de las fibras musculares. La valoración de la actividad de inserción tiene poco valor en la práctica diaria.

2. Actividad espontánea:

En condiciones normales, en ausencia de actividad voluntaria, sólo se observa silencio eléctrico. La única actividad espontánea normal está constituida por la actividad de placa motora (potenciales monofásicos negativos de muy baja amplitud y duración (menos de $10\text{-}50 \mu\text{V}$ de amplitud y $< 1\text{-}2$ msec de duración) correspondientes a potenciales en miniatura de placa motora) y las espículas de placa motora (o potenciales nerviosos) que se observan cuando la aguja alcanza la membrana de un axón terminal. Ambas son potenciales bifásicos con una deflexión inicial negativa y pueden asociarse a la presencia de ruido de placa o a dolor.

La actividad espontánea patológica puede ser aguda o crónica. La *actividad espontánea patológica aguda* incluye las *fibrilaciones* (potenciales bifásicos de hasta $200\mu\text{V}$ de amplitud y 5 msec de duración con una fase inicial positiva, en

general con una patrón de descarga regular) y las *ondas positivas* (de inicio positivo con una fase lenta negativa, de hasta 200 μ V y 10 mseg de duración, con patrón de descarga en general regular). Su sonido se ha descrito como “gotas de lluvia cayendo sobre un tejado”. Las ondas positivas y las fibrilaciones traducen en general un proceso neurógeno agudo (denervación activa), pero también pueden aparecer en otros procesos destructivos de la membrana muscular como las miopatías inflamatorias.

La *actividad espontánea patológica crónica* la constituyen las descargas repetitivas complejas, las fasciculaciones, las mioquimias y la miotonía.

Las *fasciculaciones* son descargas parciales o completas con frecuencia irregular de una unidad motora. Pueden generarse tanto en el soma neuronal como en el axón. Son indistinguibles de un PUM obtenido por contracción voluntaria en cuanto a duración, amplitud y número de fases. Si no se acompañan de otro tipo de actividad espontánea, no tienen significado patológico.

Las *descargas repetitivas complejas o descargas pseudomiotónicas* se observan en procesos neurógenos de cualquier tipo y se origina por la despolarización de una fibra muscular seguida de la despolarización sincrona de fibras adyacentes por transmisión efáptica. Pueden ser espontáneas, pero con frecuencia se inducen por movimientos del electrodo de registro o por contracción muscular. Son descargas de alta frecuencia (20-150 Hz) de hasta 1 mV de amplitud. Suele compararse al sonido de un “avión cayendo en picado” o una “ametralladora”.

Las *mioquimias* son descargas rítmicas de una misma unidad motora por despolarización ectópica espontánea o efáptica en un segmento del nervio desmielinizado, que descargan de manera regular a intervalos hasta de 0,1-10

segundos. Se traducen clínicamente por movimientos continuos, involuntarios y ondulantes del músculo. Son indicativas de proceso neurógeno crónico, pero inespecíficas en relación a la naturaleza de la causa que la produce.

Las *descargas miotónicas* reflejan la actividad de una única fibra muscular que descarga de manera espontánea y repetitiva. Clínicamente se reflejan por la dificultad en la relajación muscular tras una contracción muscular. El sonido es similar al de una “motocicleta acelerando y desacelerando” y el final es progresivo.

3. Actividad muscular voluntaria:

Se registra la actividad de la UM bajo contracción muscular leve, que permite el análisis de los PUM aislados y de la actividad muscular bajo el máximo esfuerzo. Para analizar los parámetros de UM deben registrarse un mínimo de 20 potenciales distintos; los parámetros con valor clínico son la duración media, la incidencia de polifasia y la amplitud.

La *duración media* es la media de todas las duraciones de los PUM. Tiene valor patológico si se encuentra por encima o por debajo del 20% del valor normal.

Un potencial es polifásico si posee cinco o más fases (se considera una fase cada vez que el potencial se separa de la línea de base, tanto en dirección positiva como negativa). En general se considera patológica una *incidencia polifasia* igual o superior al 13-14%, salvo en el músculo deltoideos, vasto medial, hemilengua y esfínter anal en los que se admite como normal hasta el 20%. Un caso extremo de polifasia es la presencia de potenciales satélites en fases muy precoces de reinervación.

La *amplitud* en los PUM aislados apenas tiene valor en la práctica clínica.

En los *procesos neurógenos*, las UM funcionantes desarrollan terminales axónicas cada vez más alejadas para alcanzar fibras musculares que han perdido su axón. De esta forma la UM aumenta el tamaño, incrementando inicialmente la duración y la incidencia de polifasia; con el paso del tiempo, se va reorganizando disminuyendo el número de fases y aumentando aún más su duración y amplitud, dando lugar a los denominados “potenciales gigantes” de los procesos neurógenos muy crónicos.

En los *procesos miopáticos*, el axón no se altera, pero sí al número de fibras musculares, lo que dará lugar a potenciales pequeños, de duración y amplitud disminuida, y con incremento del número de fases. El análisis de la actividad durante el máximo esfuerzo aporta información sobre el número y tipo de UM.

Al incrementar la intensidad de la fuerza, se va incrementando progresivamente el reclutamiento de UM. En condiciones normales, el *patrón de activación durante el máximo esfuerzo*, en el que se activan todas las UM es interferencial, es decir, no puede observarse la línea isoeléctrica de base (patrón de reclutamiento máximo). En la mayoría de los músculos se considera normal una amplitud durante el máximo esfuerzo entre 2-6 mV. En los procesos neurógenos las UM están reducidas, pero son de mayor tamaño, por lo que la actividad en el máximo esfuerzo mostrará diferentes grados de visualización de la línea de base según la intensidad de la pérdida de UM. Puede ser intermedio-interferencial (leve), intermedio (moderado), intermedio-simple (severo), simple y ausente (muy severo). En los procesos neurógenos agudos el patrón de reclutamiento está reducido, pero la amplitud puede estar normal o reducida. En los procesos neurógenos crónicos el patrón de reclutamiento está reducido con amplitud aumentada. En los procesos miopáticos puede observarse, que el número de UM está intacto, pero las UM son de pequeño

tamaño, por lo que el patrón de reclutamiento es normal o incluso incrementado, con amplitud reducida. El patrón de reclutamiento puede ser normal en los procesos miopáticos si la intensidad de la afectación es leve.

3. TEST SENSITIVOS CUANTITATIVOS: TERMOTEST

3.1. Conceptos básicos de los Test Sensitivos Cuantitativos

Los test sensitivos cuantitativos (QST “Quantitative Sensory Testing”) permiten caracterizar los fenómenos de hiposensibilidad y de hipersensibilidad cutánea, como la hiperestesia, la hiperalgesia y la alodinia.

El fenómeno de la hiposensibilidad puede aparecer por descenso o ausencia de transmisión nerviosa (aumento del umbral sensitivo) mediada por las fibras sensitivas $A\alpha\beta$ de gran calibre a través de receptores cutáneos, de sus fibras nerviosas o de sus vías centrales.

La disminución de la percepción al frío (aumento del umbral sensitivo al frío) es secundaria a anomalía en las fibras mielínicas finas ($A\delta$).

La disminución de la percepción dolorosa al calor está originada por la anomalía de las fibras amielínicas (Fibras C).

La presencia de un umbral al dolor por calor bajo (hiperestesia), la respuesta incrementada a un estímulo doloroso de escasa intensidad (hiperalgesia) o la presencia de dolor a un estímulo mecánico no doloroso (alodinia) son secundarios a hipersensibilidad de los nociceptores C, de sus fibras, de las vías centrales implicadas en su transmisión o por la acción incrementada de péptidos involucrados en la transmisión dolorosa.

En el fenómeno de hipersensibilidad, además de encontrar un umbral doloroso descendido, podemos observar una pendiente estímulo respuesta

incrementada o ambas. La presencia de una pendiente estímulo-respuesta incrementada, sólo se ha descrito en la alodinia y en la hiperalgesia térmica. Se cree motivada por el funcionamiento inadecuado, y no por la pérdida, de los receptores tipo C, de sus fibras, de los nervios que las conducen o de los ganglios raquídeos posteriores. Así la percepción de una modalidad sensitiva concreta puede definirse como normal, hiposensible, insensible, hipersensible o ambas, hiposensible e hipersensible.

A nivel subcutáneo, existen receptores y fibras específicos para la percepción de frío, de calor y de dolor mediado por calor (quemadura). Los receptores de frío y de dolor presentan una elevada densidad y se distribuyen de forma amplia en la piel, mientras que los receptores al calor presentan una menor densidad. Los receptores de temperatura están mediados por fibras mielinizadas finas, de tipo A δ con una velocidad de conducción aproximada de 8 a 15 m/seg. Los receptores de percepción del frío experimentan la sensación en cualquier área cutánea con un comienzo y un final claramente diferenciados. Por el contrario, la percepción de calor es menos definida, en especial en miembros inferiores (pie y pierna) y en personas de edad avanzada en los que la primera sensación de un estímulo térmico puede ser la percepción de quemadura de escasa intensidad (dolor por calor). La percepción de calor y de dolor por calor está mediada por fibras amielínicas tipo C. Como ya se ha indicado, la percepción de quemadura está mejor representada en la superficie del cuerpo que la de calor. En condiciones normales, la percepción de quemadura se obtiene a partir de temperaturas iguales o superiores a 44,6°C. La determinación de la percepción al frío, al calor y al dolor por calor es útil para evidenciar una NAFF^{62,204,205}. Disponemos de diversos QST con metodología e instrumentación diferente:

Existen *instrumentos semicuantitativos* con estímulo no controlado. Algunos son métodos manuales como son los diapasones para la estimación de la percepción vibratoria, pelos de Frey y monofilamentos de nylon para la percepción de la sensibilidad a la presión y tubos de agua caliente y fría para la sensibilidad térmica. La propia mano del investigador mediante la movilización pasiva de la articulación se emplea para el estudio de la sensibilidad propioceptiva. Disponemos también de métodos instrumentales, que aplican estímulos eléctricos, térmicos y vibratorios. No cabe duda de que estos métodos exploratorios son útiles a la hora de evaluar clínicamente al paciente, pero no es posible cuantificar la magnitud del estímulo y los resultados sólo se pueden expresar cualitativamente (como hipoestesia, hiperalgesia o anestesia) y no puede cuantificarse el grado de afectación. Además, los resultados no son reproducibles en muchas ocasiones. En general, son métodos poco sensibles.

Los *métodos de laboratorio cuantitativo* ofrecen mayor sensibilidad y validez al ser métodos estandarizados y controlados, con tratamiento informático de los resultados. Tanto las instrucciones que se dan al paciente como las respuestas del mismo están estandarizadas. Cada lugar anatómico es estudiado con cada modalidad sensitiva empleando algoritmos validados en diferentes estudios. Estas pruebas son por tanto psicométricas, y básicamente emplean dos métodos de estudio o variaciones de los mismos: el *Método de los Límites* en los que el estímulo se va incrementando o disminuyendo de forma progresiva hasta que el paciente lo detecta o lo deja de detectar y el *Método de los Niveles* (Método de Bekesy, clásicamente empleado en las audiometrías) en el que el estímulo se incrementa o disminuye de forma escalonada regresando en cada ocasión al nivel basal, hasta que el paciente detecta o deja de detectar el estímulo. Los resultados se expresan en percentiles y en desviación de la

normal en dependencia de la modalidad del estímulo, el área anatómica estudiada la edad, el sexo y distintas características antropomórficas.

3.2. Sistema CASE IV

El instrumento empleado en nuestro estudio es el CASE IV (Computer Assisted Sensory Examination System IV vibratory, cooling, warming and heat-pain) (W.R. Medical Electronics) (Anexo III). Puesto que en este estudio la fibra mielinizada ya está investigada mediante la ENG/EMG convencional no se determina el VDT (vibration detection threshold) en nuestros pacientes. Por este motivo no se detalla tampoco la metodología del mismo en este trabajo, aunque en gran parte es superponible al CDT (cool detection threshold).

Con el sistema CASE IV, puede determinarse el umbral de la sensibilidad vibratoria recogida por las fibras $A\alpha\beta$ (VDT), la sensibilidad térmica al frío por las fibras $A\delta$ (CDT) y el umbral al dolor térmico por calor (heat-pain threshold-HPT)²⁰⁶. Pueden obtenerse seis resultados distintos (anexo IV):

- Normal.
- Pérdida sensitiva global, con umbrales elevados del VDT, CDT y descendidos del HPT.
- Pérdida sensitiva selectiva de fibra gruesa.
- Pérdida sensitiva selectiva de fibra fina.
- Hiperalgnesia.
- Diferentes combinaciones de las anteriores.

Con el CASE IV se han encontrado sensibilidades diferentes para cada tipo de prueba en dependencia del lugar anatómico en el que se realiza la prueba. También existen diferencias para la misma modalidad sensitiva a igualdad de magnitud del estímulo en dependencia del área anatómica explorada²⁰⁷.

- El VDT alcanza mayor sensibilidad en el dedo pulgar, seguido del primer dedo del pie y de la articulación de la pierna, del muslo, del antebrazo y del hombro.
- El CDT es más sensible, por este orden, en el dorso de la mano, en la cara anterior del antebrazo, en la cara, en el dorso del pie, en la pierna, en el muslo y en el hombro.
- El calor se experimenta mejor en la cara, mano y antebrazo, pero puede no notarse en el dorso del pie, en especial en pacientes ancianos. En este grupo de población, la primera sensibilidad al calor puede ser dolorosa. Este fenómeno se cree debido a la presencia de menor densidad de receptores térmicos en el dorso del pie.

También diversas variables individuales y antropomórficas pueden influir en el resultado del VDT, CDT y HPT con CASE IV:

- En el VDT además del área cutánea explorada, la edad y el sexo, van a influir la altura, el peso y el índice de masa corporal.
- En el CDT y HPT, sólo influye el área anatómica explorada, la edad y el sexo.

3.2.1. Detección del umbral de frío empleando CASE IV (CDT)

En experimentos sobre voluntarios sanos, se observó que aplicando desde una temperatura basal de 30°C mediante un estimulador termo-eléctrico denominado Termodo de Peltier un estímulo piramidal sucesivo de -4°C/segundo, se obtiene una percepción similar a la salpicadura de agua fría. El retorno de la temperatura del termodo al nivel basal no es percibida como calor. La escasa duración del estímulo térmico y su rápido inicio y final se adecuan además al tipo de inervación de los receptores de frío cutáneos medidos por fibras A δ .

El área del termodo empleado para la CDT es de 10cm^2 (Anexo III). Los termodos con áreas más pequeñas ofrecen menor sensibilidad. Los umbrales térmicos suelen ser más bajos con termodos de superficie grande. La variable que más influye en el umbral térmico son en primer lugar la edad y en segundo lugar el área del termodo²⁰⁸. La talla, la altura y el índice de masa corporal no influyen de forma significativa en el CDT, pero sí en el VDT. El sistema debe calibrarse periódicamente.

En el sistema del CASE IV se permiten 25 niveles distintos de intensidad térmica de frío expresados en JND (25 JND). Un JND (just-noticeable differences) expresa la menor diferencia en cuanto a la magnitud del estímulo, en este caso de temperatura, que los receptores sensitivos estudiados son capaces de distinguir como diferente. Aunque la magnitud del estímulo podría expresarse en unidades físicas (grados centígrados) necesita transformarse por razones estadísticas en unidades de JND, ya que la sensación se incrementa de forma exponencial y escalonada. También por motivos estadísticos el resultado final se expresa en percentiles y estos en valor desviados de la normal (normal deviate values) y en ciertos casos (determinación del Ω scores). El empleo de desviación de la normal permite también las comparaciones entre diferentes modalidades sensitivas y métodos de estudio y la comparación de los resultados del QST. El empleo de Ω scores también permite la elaboración de “composite scores” que pueden incluir resultados del QST, valores de conducción nerviosa y resultados de los test autonómicos. La utilidad del empleo de los Ω scores tendría su paradigma en la neuropatía periférica, que presentaría gran utilidad a la hora de tipificar la intensidad de la misma en cada caso.

La temperatura basal de inicio es de 30°C correspondiente a 13 JND y el sistema enfría, a través del termodo, la temperatura cutánea hasta dicho nivel. El sistema aplica de forma exponencial, escalonada y sucesiva estímulos piramidales o trapezoidales descendentes o ascendentes de 4°C/seg. En el nivel 21 JND se alcanza una temperatura de 10°C. Hasta el nivel 21 JND los estímulos son piramidales. En el 22 JND la temperatura de 10°C se mantiene durante 1,5 segundos, en el 23 se mantiene durante 5 segundos y en el 24 durante 10 segundos. En el 25 JND se aplica un estímulo de 9°C durante 10 segundos. No deben aplicarse estímulos de frío de forma linear ni exponencial continua, en especial con descensos iguales o superiores a 1°C y más aún si estos se realizan de forma rápida, ya que se obtienen umbrales erróneamente elevados. Los algoritmos de estímulo que ofrecen mayor fiabilidad son el “4,2,1 stepping with null stimuli” (Escalonado 4,2,1 con estímulo nulo)^{209,210} y el “Two alternative forced-choice” (Elección forzada entre dos alterantivas). Ambos métodos ofrecen reproducibilidad, sensibilidad y especificidad similar. Estos dos métodos aplican el sistema de los niveles²¹¹. Con el empleo de estímulos de intensidad escalonada, se permite al paciente tomar el tiempo necesario para decidir si ha notado o no un estímulo de frío y el valor umbral no va a verse influenciado por el tiempo de reacción de cada sujeto. El número de respuestas falsas positivas al estímulo nulo es indicador de la fiabilidad de las respuestas del paciente, diferenciando a los pacientes con escasa concentración y a los que marcan afirmativamente todos los estímulos. Sólo se considera patológica la hiposensibilidad al frío, no la hipersensibilidad.

En este trabajo de investigación se ha seleccionado el algoritmo “ 4,2,1 stepping with null stimuli” por su menor duración, aplicándolo en el dorso de las dos manos.

Las instrucciones que se dan al paciente antes de iniciar la prueba, son:

- Esta prueba nos permite saber su capacidad para percibir la sensación de frío.
- La duración de esta prueba es de 5-10 minutos.
- El estímulo lo puede sentir como un pulso de frío, una humedad fría o como un soplo de frío. Algunos pacientes no saben como describirla, pero si saben que han recibido un estímulo (les explicamos que la sensación es parecida a la que notan cuando pasan cerca de una fuente y les caen algunas gotas muy finas).
- Todo lo que tiene que hacer es fijarse si ha sentido un estímulo de frío durante el tiempo en el que aparece un “1” en el visor. Es posible que usted note el estimulador sobre su pie o su mano durante todo el periodo de la prueba. También es posible que usted sienta cierto grado de frescor procedente del estimulador durante los intervalos entre los estímulos; en ese momento sólo ajusta la temperatura a las condiciones basales. Usted sólo debe responder si nota o no un estímulo de frío exclusivamente mientras aparece el número “1”.
- Previamente a la aparición del estímulo de frío mientras aparece un “1” en el visor, se encenderá este piloto verde. Esta luz sólo quiere avisarle de que el aparato está preparado para lanzar el estímulo térmico y usted debe prestar atención.
- Después de que el “1” haya desaparecido de la ventana del visor, debe pulsar el botón de “si” si ha notado el estímulo o el botón de “no” si no lo ha notado.

- Debe saber que, de forma aleatoria, el estimulador no aplicará ninguna sensación de frío. Con esta medida sabemos si mantiene la atención adecuada y por tanto que sus respuestas son fiables.
- Por favor, siéntese de forma cómoda, relaje su pie (o mano) y trate de hacerlo lo mejor posible. De nuevo insistimos que, el objetivo de esta prueba es conocer el grado mínimo de frío que usted es capaz de sentir
- ¿Tiene alguna pregunta?

La prueba se inicia en el nivel 13 JND. El estímulo nulo se aplica de forma aleatoria en el primer o en el segundo intervalo. Si se da una respuesta afirmativa al estímulo 13, se vuelve a aplicar la misma intensidad del estímulo. A continuación se escalonan los estímulos de forma ascendente o descendente en dependencia de que el paciente lo haya notado o no (en incrementos o en descensos de 4,2 o 1 JND). Si ha notado en el nivel 13 el siguiente estímulo es de 9 JND y así sucesivamente. Si no lo nota, el siguiente estímulo es de 17 JND y así sucesivamente hasta 25 JND. Si no nota 25 JND en tres ocasiones consecutivas la prueba finaliza, declarando al paciente insensible. Si el paciente da una respuesta afirmativa en 1 JND se le considera hipersensible. En cuanto el paciente no nota un estímulo por debajo de 13 JND, el sistema aumenta el siguiente en 2 JND y así sucesivamente hasta que se obtiene una respuesta positiva. Por ejemplo, si no nota en 5 JND asciende a 7 JND. Si nota en esta intensidad de estímulo desciende en el siguiente 1 JND. Si la respuesta es afirmativa, aumenta 1 JND y repite ya a intervalos arriba o abajo hasta que aplica un total de 20 estímulos incluidos los nulos. La misma sistemática se sigue en pacientes en los que deben aplicarse estímulos por encima de 13 JND. El software calcula el JND medio de los últimos 6 estímulos no nulos (Anexo IV).

3.2.2. Determinación de la sensibilidad dolorosa al calor con el sistema CASE IV.

El test de sensibilidad dolorosa térmica al calor (“Heat-pain Threshold” HPT) indica el estado de las fibras C, no evaluable por los estudios de conducción nerviosa convencionales u otros medios de evaluación de las fibras mielínicas gruesas.

En el sistema CASE IV se emplea una unidad termoeléctrica para generar el impulso térmico calorífico. Esta unidad termoeléctrica es el mismo termodo empleado en el CDT, de 10 cm² de área (anexo III). El algoritmo de estudio utilizado es el de estímulos ascendentes no repetidos con estímulos nulos. La expresión de los resultados y de la magnitud de los diferentes estímulos es similar al CDT. Los impulsos caloríficos se calibran de forma que los niveles iguales o superiores a 18 JND pueden inducir una respuestas dolorosa transitoria y de corta duración. Con los niveles más elevados puede producirse eritema, pero no quemadura. Con este algoritmo se minimizan posibles sensibilizaciones y adaptaciones del paciente. Se entiende por sensibilización una sensación semejante a la que deja una quemadura solar tras un estímulo calorífico por encima del umbral térmico al dolor. Esta sensibilización tiene una duración variable, en general pocos segundos o minutos. Cuando se aplican estímulos repetidos de gran intensidad, éstos terminan experimentándose como menos intensos. Este fenómeno se denomina adaptación. En el sistema CASE IV estos estímulos térmicos nociceptivos se aplican con un intervalo suficiente de tiempo para minimizar en la medida de lo posible estos fenómenos.

Las instrucciones que se dan al paciente son:

- Esta prueba nos permite saber su capacidad para percibir el calor. El objetivo de esta prueba no es quemarle ni conocer cuanto resiste el dolor
- La duración de esta prueba es de 5-10 minutos.
- Le iremos aplicando estímulos caloríficos cada vez de mayor intensidad mientras aparece un "1 " en la pantalla del visor. Previamente aparecerá una luz verde encendida para avisarle que el estímulo va a ser aplicado.
- Muchos de los estímulos caloríficos son de tan baja magnitud que o bien no los puede notar o si los nota, éstos no son desagradables. Cuando no note nada o simplemente note calor o cualquier otra sensación no desagradable su respuesta en esta escala visual debe ser 0.
- Si nota cualquier sensación desagradable o dolor debe puntuar del 1 al 10 la intensidad de la misma. El número 1 corresponde con la sensación menos desagradable posible y el 10 con el dolor más intenso.
- Insistimos que el objetivo de esta prueba no es quemarle ni conocer cuanto resiste el dolor, así que debe contestar del 1 al 10 ante la menor sensación desagradable.
- ¿Tiene alguna pregunta?

Este sistema permite aplicar estímulos térmicos escalonados en niveles del 1 a 25 JND, aunque la prueba se inicia en el nivel 13 JND y se aplican estos estímulos escalonados de forma ascendente. El termodo calienta la superficie cutánea hasta alcanzar una temperatura basal de 34 °C. La pendiente de ascenso térmico es de 4°C/seg, seguido de un rápido retorno a la línea de base. Los estímulos presentan una forma piramidal si tras alcanzar la máxima intensidad regresan inmediatamente a la línea de base o trapezoidal si se mantiene durante más de 1 segundo antes de descender al nivel basal. Cada

estímulo escalonado se incrementa de forma exponencial hasta alcanzar un pico piramidal máximo de 48°C en el nivel 21. Para los niveles 22, 23 y 24 la temperatura del termómetro alcanza los 48°C y se mantiene durante 1,5, 5 y 10 segundos. En el nivel 25 se alcanza la temperatura de 49°C y se mantiene durante 10 segundos. El examinador introduce en el programa una puntuación 0 si el paciente no experimenta ninguna sensación calorífica o si la nota, ésta no es molesta. Cuando la sensación térmica resulta desagradable o dolorosa, el examinador presenta una Escala Visual Analógica (EVA) del 1 al 10 al paciente e introduce el dato en el programa. La prueba se inicia en un nivel claramente inferior al HPT, por convenio en el nivel 13 y se escalona de forma sucesiva de 2 en 2 JND hasta el nivel 21, o antes si se obtiene un umbral doloroso al menos de 1 en la EVA. A partir de ese nivel se suceden incrementos de nivel de uno en uno hasta que se obtiene una puntuación en la EVA igual o superior a 5 o se alcanza el nivel 25 sin haber experimentado dolor. Si se obtiene una respuesta dolorosa al menos de 1 en la EVA en los niveles 15, 17, 19, 21 o 23 el sistema estimula un nivel inmediatamente inferior al doloroso si éste no había sido previamente aplicado, y continúa aplicando estímulos sucesivos en esta ocasión de uno en uno hasta obtener una respuesta en la EVA igual o superior a 5. De forma aleatoria, uno de cada tres estímulos sucesivos es nulo. Si el paciente da una respuesta entre el 1 o el 10 en la EVA durante el estímulo nulo, se detiene la prueba y se instruye de nuevo al paciente. Como ya se ha comentado, si el paciente no nota el estímulo o éste no resulta desagradable, se puntúa 0; si el estímulo induce sensación desagradable de cualquier intensidad, se puntúa del 1 al 10 según la EVA. El programa informático aplica después una regresión cuadrática de las respuestas incluyendo el HP5, el HP 0,5 y el HP 5-0,5 (HP es el "heat point" o

umbral de calor). El HP 0,5 es el umbral térmico doloroso mínimo, el HP 5 es una respuesta al dolor por calor de intensidad intermedia y el HP 5-0,5 es la curva estímulo-respuesta entre el HP 0,5 y HP 5^{209,212}.

Hay cuatro tipos posibles de respuesta anormal al estímulo térmico doloroso (Anexo IV):

1. Hiposensibilidad, indicada por una transición lenta entre el HP 0,5 y el HP 5 y por una pendiente baja de HP 5-0,5.
2. Hipersensibilidad o hiperalgesia, indicada por un HP 0,5 inferior a 18 JND, por un HP 5 descendido o por una sucesión rápida entre el HP 0,5 y el HP 5 (HP 5 – 0,5 de pendiente elevada).
3. Hipersensibilidad o hiperalgesia por un HP 0,5 inferior a 18 JND, por un HP 5 descendido y por una sucesión rápida entre el HP 0,5 y el HP 5 (HP 5 – 0,5 de pendiente elevada).
4. Hiposensibilidad con hiperalgesia, indicada por combinaciones de las anteriores.

Quizás el patrón de anormalidad más frecuente al aplicar este test es la hiperalgesia. La hiperalgesia está indicada por un HP 0,5 o un HP 5 inferior al normal y/o por una pendiente del HP 5-0,5 más inclinada de lo normal. La hiperalgesia se ha descrito en una gran variedad de neuropatías y parece presentar mayor potencia diagnóstica que el CDT y el VPT.

3. 2.3. Estimación de la anormalidad en percentiles

Como ya se ha indicado con anterioridad, aunque la magnitud del estímulo podría expresarse en unidades físicas (grados centígrados en el caso del CDT y HPT o en micrometros en el caso de VDT) éstas necesita transformarse por razones estadísticas en unidades de JND, ya que el estímulo se incrementa de forma exponencial y escalonada. También por razones estadísticas la magnitud

del estímulo umbral en el caso del CDT y los resultados del HP 0,5, HP 5 y HP 5 -0,5 deben expresarse en percentiles y estos en valor desviado de la normal (normal deviate values). El empleo de la desviación de la normal permite también las comparaciones entre diferentes modalidades sensitivas y con los diferentes métodos de estudio de QST. El empleo de Ω scores también permite la elaboración de “composite scores” que pueden incluir los resultados de los QST, los valores de conducción nerviosa obtenidos mediante técnicas convencionales y los resultados de las pruebas de función autonómica. El empleo de los Ω scores presentaría gran utilidad a la hora de tipificar la severidad de la neuropatía periférica en cada paciente.

En resumen, la estimación de los resultados de QST en percentiles y éstos en desviación de la normal permite una mayor gradación de la anormalidad, la selección de un nivel concreto de anormalidad y la combinación con resultados de pruebas diferentes^{213,214}.

Los resultados deben expresarse como normales o patológicos. En general, para los QST se considera anormal un valor igual o superior al percentil 97 (superior a tres desviaciones estándar) en los casos de hiposensibilidad e igual o inferior al percentil 3 (inferior a tres desviaciones estándar) en el caso de hipersensibilidad²¹⁵.

Los valores de referencia se tomaron del estudio de Dyck sobre 300 voluntarios sanos, estimando los percentiles en dependencia del sexo, la edad y la localización cutánea del estudio^{216,217}. El peso y la altura no modifican significativamente el resultado del CDT y HPT, no así el VDT que si experimenta variaciones en dependencia de datos antropomórficos del paciente (peso, talla e índice de masa corporal).

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Existe evidencia creciente que relaciona al SPI con la presencia de neuropatía periférica y, por otra parte, su ausencia es un criterio fundamental para el diagnóstico de su forma idiopática. A pesar de su relevancia, la realización de estudios neurofisiológicos de rutina no están incluidos en las recomendaciones diagnósticas del SPI, con la excepción de que la historia clínica o la exploración física sugieran datos de neuropatía. La mayoría de los estudios que asocian el SPI con la neuropatía, sólo inciden en la presencia o ausencia de alteraciones electromiográficas o de los valores de conducción nerviosa, pero no exploran la posible afectación de las fibras amielínicas o pobremente mielinizadas.

Por otra parte en la interpretación fisiopatológica del SPI, se considera de forma relevante la participación de mecanismos de sensibilización central. A pesar de ello, son muy escasos los estudios que evalúan la existencia de hiperalgesia en los pacientes con SPI.

Así, los objetivos que se plantean en el presente estudio son los siguientes:

1. Determinar la incidencia de neuropatía en una muestra de pacientes consecutivos con SPI.
2. Conocer los tipos de neuropatía presente en este grupo de pacientes, incidiendo en el tipo y en la selectividad funcional de las fibras afectadas.

3. Identificar la posible existencia de características clínicas y demográficas diferenciales entre los pacientes con SPI asociado asociados o no a neuropatía y, por tanto, la diferenciación de un SPI neuropático con características clínicas propias.
4. Determinar la incidencia de hiperalgesia en pacientes con SPI e identificar su posible asociación a características clínicas y demográficas específicas, en especial su asociación o no a la neuropatía.
5. Aclarar la posible participación de mecanismos centrales, periféricos o de ambos en la aparición de SPI

III. METODOLOGIA

II. METODOLOGÍA

A. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se analizan de forma prospectiva los pacientes con el diagnóstico clínico de SPI del área sanitaria de la provincia de Guadalajara, procedentes de la Sección de Neurología del Hospital Universitario de Guadalajara. Se realiza un estudio de corte transversal analítico.

El periodo de reclutamiento fue de 3 años, desde Noviembre de 2003 hasta Octubre de 2006. Todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos esenciales para el diagnóstico de SPI de la IRLSSG³.

Se recogieron en el estudio los datos siguientes:

1. Características demográficas:

- El sexo
- La edad en el momento del diagnóstico, la edad al inicio de los síntomas y la duración total del síndrome. El número total de años con SPI se determinó por la diferencia entre la edad al inicio de los síntomas y la edad en el momento del diagnóstico.
- Los pacientes se incluyeron en el grupo de inicio precoz si los síntomas se iniciaron antes de los 45 años y de inicio tardío si lo hicieron después de los 45 años⁴.

2. Antecedentes familiares y personales:

- Antecedentes personales, insistiendo en especial en enfermedades potencialmente inductoras de neuropatía y en las patologías comórbidas con el SPI (tabla 9).

- Historia familiar de SPI: Se consideró que un paciente presentaba historia familiar positiva de SPI si existía clínica compatible con SPI en algún familiar de primer grado (abuelos, padres, tíos, hermanos o hijos) y dudoso si lo eran de segundo grado.

3. Sintomatología clínica del SPI:

- La cualidad principal de los síntomas positivos experimentados, insistiendo en especial sobre la existencia o no de dolor. Debido a la gran variedad de descripciones de los síntomas⁴, estos se redujeron a: dolor, disestesias, hormigueo, tensión, intranquilidad y necesidad de mover las piernas.
- La presencia o no de movimientos periódicos de las piernas durante la vigilia y el sueño según información directa del paciente o de sus familiares (PLMW y PLMS).

5. La intensidad de los síntomas de SPI se evaluó según dos escalas:

- La Escala de Impresión clínica global o “Clinical Global Impresión” (CGI) según la Escala de Intensidad del SPI del Hospital Johns Hopkins (Johns Hopkins RLS Severity Scale)⁹⁹: Leve si los síntomas aparecían exclusivamente al acostarse, moderada si aparecían después de las 6 de la tarde y antes de acostarse y severa si se presentaban antes de las 6 de la tarde
- La Escala de Intensidad de la IRLSSG¹⁰⁰: Leve si puntúa entre 1-10, moderada si puntúa entre 11-20, severa si puntúa entre 21-30 y muy severa si puntúa entre 31-40 puntos. En el anexo I se exponen las diez preguntas y sus correspondientes niveles de puntuación de dicha escala.

6. La presencia de síntomas neuropáticos se realizó interrogando directamente a los pacientes sobre la presencia o no de síntomas sensitivos negativos y positivos (modificado del Cuestionario de síntomas neuropáticos positivos²¹⁸ y del Cuestionario de valoración de neuropatía-MNSI questionnaire²¹⁹):

- Hipoestesia en pies y manos: “¿Siente sus pies cuando camina?, ¿Ha notado pérdida de sensibilidad en sus manos? ¿Se ha quemado sin advertirlo? ¿Se ha observado una herida en los pies sin haberla notado?”.
- Parestesias: “¿Nota hormigueos en sus manos o pies?”.
- Disestesias: “¿Nota ardor, pinchazos o escozor en sus manos o pies en especial cuando camina?”.
- Dolor: “¿Siente dolor en los pies o manos en especial cuando camina?”.
- Alodinia: “¿Le molesta el roce de las sábanas o de la ropa? ¿Nota sus pies extremadamente sensibles al tacto?”.
- Ataxia: “¿Nota inestabilidad o necesita apoyos cuando camina? ¿Durante la noche necesita encender las luces para ir al lavabo?”.

7. Exploración neurológica sistematizada. Se ha valorado en especial en este estudio para su análisis:

- Balance muscular mediante la Escala muscular manual modificada de Lovett²²⁰ (tabla 10).
- Sensibilidad táctil superficial²²¹: presencia o no de hipoestesia en guante y calcetín
- Sensibilidad profunda: Sensibilidad posicional y del movimiento pasivo y Sensibilidad vibratoria²²¹: presencia o no de hipoestesia o anestesia a la sensibilidad posicional en las articulaciones distales de dedos de manos

y pies y de la sensibilidad vibratoria en falanges distales de pies y manos, maleolos, rodillas, muñecas y codos.

- Reflejos de estiramiento muscular modificado de la Clínica Mayo²²²: 5 clonus, 4 hiperreflexia, 3-2 respuesta normal, 1 hiporreflexia y 0 arreflexia.

8. Exploraciones complementarias realizadas:

- Analítica sanguínea: niveles de glucosa, perfil lipídico y metabolismo hepático, creatinina, metabolismo del hierro, hemograma, TSH, B12 y ácido fólico. Si se demostraba en el paciente la existencia de neuropatía, se ampliaba el estudio analítico para el diagnóstico etiológico de la misma (anexo II)¹⁸³.
- Estudio Neurofisiológico: Se realizó estudio ENG de extremidades inferiores y/o superiores, EMG si resultaba procedente, RSC y QST a la sensibilidad al frío y al dolor térmico en el dorso de ambas manos.

En los pacientes con hipoestesia al frío o al calor en el QST, se consideró que dicho resultado era indicativo de NAFF siempre que asociara neuropatía de fibra mielinizada, RSC patológicas o cuando el paciente poseía algún antecedente personal potencialmente inductor de neuropatía.

9. En los pacientes con neuropatía, se analizó:

- La presencia de neuropatía previa al diagnóstico de SPI.
- La presencia de síntomas de SPI previos al diagnóstico de neuropatía
- El diagnóstico de neuropatía durante la investigación etiológica del SPI
- El tipo de fibras nerviosas involucradas: fibras mielinizadas, fibras amielínicas o ambas.
- La intensidad de la neuropatía de fibra mielinizada se clasificó en dependencia de la clínica y de los hallazgos neurofisiológicos en muy

leve, leve, moderada, severa y muy severa. En los miembros inferiores se clasificó la intensidad de la neuropatía en dependencia de los hallazgos neurofisiológicos en muy leve o subclínica, leve, moderada, severa y muy severa. Para considerar la neuropatía como muy severa, debía observarse denervación activa en los hallazgos EMG. Se aplicaron criterios similares en las extremidades superiores.

- En los casos con afectación de fibra mielinizada se clasificó la neuropatía en dependencia de su selectividad funcional en:

Sensitivo-Motora desmielinizante

Sensitivo-Motora de tipo mixto

Sensitivo-Motora de tipo mixto con predominio axonal

Sensitiva de tipo mixto

Sensitiva de tipo mixto con predominio axonal

Sensitiva de tipo mixto con predominio desmielinizante

Sensitiva axonal

Sensitiva desmielinizante

- La presencia o no de neuropatía axonal de fibra fina.
- La etiología de la neuropatía.

El electromiógrafo empleado fue un Key Point modelo 9031A006 de Medtronic. El estudio QST se realizó con el sistema Case IV (Computer Assisted Sensory Examination System IV, vibratory, cooling, warming and heat-pain) W.R. Medical Electronics (anexo III).

Tabla 9: Principales patologías y circunstancias comórbidas relacionadas con el SPI

<p>Enfermedades sistémicas y otras circunstancias médicas:</p> <ul style="list-style-type: none">- Déficit de hierro, B12, ácido fólico y magnesio*- Insuficiencia renal crónica terminal*- Embarazo*- Artritis reumatoide- Fibromialgia- Diabetes- Hipotiroidismo- Neoplasias- Insuficiencia venosa- Arteriopatía periférica- Gastrectomía- Hepatitis C <p>Enfermedades neurológicas:</p> <ul style="list-style-type: none">- Neuropatías periféricas*: HSMN Tipo II, crioglobulinemia, amiloidosis y otras neuropatías sensitivas axonales- SCA 1,2,3*- Mielopatías*: Mielitis, siringomielia, tumores del foramen mágnum- Radiculopatías- Enfermedad de Parkinson- Déficit de atención e hiperactividad- Esclerosis múltiple- Polimiositis- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), Síndrome Postpolio- Enfermedad vascular cerebral- Síndrome de Gilles de la Tourette <p>Fármacos con potencial para agravar o desencadenar SPI :</p> <ul style="list-style-type: none">- Neurolépticos clásicos o atípicos- Antidepresivos, fundamentalmente IRSS y tricíclicos- Metoclopramida- Cafeína- AntiH2, inhibidores bomba protones- Litio
--

*En negrita se señalan las circunstancias médicas relacionadas con mayor evidencia al SPI.

Tabla 10: Evaluación manual de la fuerza muscular²²⁰

Grado Muscular	Descripción
5-Normal	Movilización contra gran resistencia
4	Movilización contra resistencia ligera
3	Movilización contra gravedad, pero no contra ningún grado de resistencia
2	Movilización a favor de la gravedad
1	Evidencia de contracción muscular sin conseguir movilizar la articulación
0	Ausencia completa de contracción muscular

B. METODOLOGIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO

1.1. Extremidades superiores

Para el análisis de la fibra mielinizada y siempre que se observaron alteraciones en la conducción nerviosa en miembros inferiores se practicó:

- Estudio de conducción nerviosa sensitivo-motor (ENG) del segmento distal del nervio cubital izquierdo, con estudio sensitivo antidrómico. En el caso de alteración distal se investigó el segmento proximal sobrecodo-muñeca.
- Estudio de la onda F distal del nervio cubital

En los pacientes con sospecha de radiculopatía se amplió el estudio EMG para el diagnóstico de la misma.

Para la investigación de la fibra fina se realizó:

- RSC de la piel mediante estímulo eléctrico en ambas extremidades superiores.
- Determinación del umbral de sensibilidad al frío y al dolor por calor en el dorso de ambas manos.

1.2. Extremidades inferiores

Para el estudio de la fibra mielinizada se realizó:

- Estudio ENG sensitivo-motor del segmento distal de los nervios tibial posterior derecho e izquierdo con estudio sensitivo antidrómico. En el caso de evidencia o de fuerte sospecha de neuropatía se realizó estudio con electrodos de aguja monopolares y estudio sensitivo ortodrómico. Si la LMD estaba alargada, se obtenía la VCM hueco poplíteo-maleolo interno.
- Estudio ENG antidrómico de ambos nervios surales.
- Estudio de la onda F distal de ambos nervios tibial posterior derecho e izquierdo.
- Si el paciente rechazaba el estudio sensitivo ortodrómico del nervio tibial, se practicó el estudio sensitivo de ambos nervios peroneo superficiales, mediante técnica antidrómica.
- Estudio EMG de ambos músculos abductor del dedo I en los pacientes en los que se realizó estudio sensitivo ortodrómico de ambos nervios tibiales. Si se observaba denervación activa o cambios neurógenos crónicos, se ampliaba el estudio EMG para establecer el diagnóstico diferencial con radiculopatía y el alcance del daño motor axonal en el caso de neuropatía.

- En los pacientes con sospecha de radiculopatía se amplió el estudio EMG para el diagnóstico de la misma.

Para el estudio de la fibra fina se realizó:

- RSC mediante estímulo eléctrico en ambas extremidades inferiores.
- No se realizó QST en el dorso de ambos pies debido al menor rendimiento diagnóstico de su determinación en relación a las manos²⁰⁸.

2. METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

2.1. Estudio EMG

La recogida de los potenciales de unidad motora (PUM) se realizó con electrodo de aguja bipolar concéntrica (coaxial).

Para el análisis de los PUM se siguieron los criterios descritos por Buchta^{223,224}. Se valoró la presencia o no de actividad motora espontánea (fibrilaciones y ondas positivas), la duración media, la presencia de polifasia y la amplitud de 20 PUM aislados obtenidos bajo contracción mínima, así como el patrón de activación y su amplitud bajo el máximo esfuerzo.

Puesto que el nervio motor elegido para identificar la presencia o no de afectación motora es el nervio tibial de ambos lados, se eligió el músculo abductor hallucis como registro del PEM. Este mismo músculo fue el investigado para determinar la severidad de la afectación motora de la neuropatía.

Cuando los parámetros de UM y la actividad en el máximo esfuerzo fueron normales, se identificó el estudio EMG como normal. Si se apreciaban ondas positivas y fibrilaciones se identificó como denervación activa y se consideró que la intensidad de la neuropatía era severa o muy severa. Si se observó un patrón neurógeno crónico, se consideró como denervación crónica. La

presencia de patrón de denervación crónica apoyó el diagnóstico de afectación motora axonal así como la intensidad de dicha afectación. Un patrón normal excluyó la presencia de afectación motora axonal.

Las tablas de normalidad empleadas, son las compiladas por P. Rosenfalck²²⁵.

2.2. Estudio ENG

En los nervios mixtos (tibial posterior y cubital) en los que se realizó estudio sensitivo antidrómico, se emplearon electrodos percutáneos bipolares para el estímulo, electrodos percutáneos de superficie para la recogida del PEM (tibial posterior) y electrodos bipolares de anillo para la recogida del PES. En los nervios en los que se realizó estudio sensitivo ortodrómico, se emplearon electrodos monopoles de aguja para el estudio directo sobre el nervio, utilizando el electrodo de aguja concéntrica para la recogida del potencial evocado motor y electrodos de anillo percutáneos para realizar el estímulo sensitivo.

En el nervio sural, y para el estudio sensitivo del nervio peroneo superficial se utilizaron para estímulo electrodos percutáneos bipolares y para el registro electrodos de superficie.

Tanto en los estudios EMG como ENG, se colocó un electrodo de tierra entre el estímulo y el electrodo activo.

Las distancias en los estudios ENG entre el cátodo y el electrodo de registro (aguja coaxial en músculo, electrodo de superficie en músculo o piel, polo activo del electrodo digital, aguja monopolar activo o el polo activo del percutáneo bipolar) una vez obtenidos los potenciales evocados, se midieron con cinta métrica.

Para el estudio motor del nervio cubital²²⁶, el electrodo de estímulo se situó por fuera del tendón del músculo cubital en muñeca. Para el registro del PEM se empleó un electrodo de superficie situado en eminencia hipotenar y otro de referencia colocado en la articulación metacarpo-falángica del dedo V. En el estudio sensitivo antidrómico, el electrodo de registro se situó en la articulación interfalángica proximal del dedo V y la referencia en la distal del mismo dedo; como estímulo se empleó el mismo electrodo percutáneo bipolar situado también por fuera del tendón del músculo cubital en muñeca.

Se determinaron los siguientes parámetros:

- LMD medida en mseg.
- Velocidad de conducción sensitiva (VCS) del segmento dedo V-muñeca medida en m/seg.
- Amplitud del PEM en mV y del PES en μ V.
- Duración del PEM y del PES para evaluar la dispersión temporal expresándola como duración normal o alargada.
- Latencia mínima de la onda F distal en mseg, la frecuencia de presentación o persistencia en porcentaje (%) y el valor de la F ratio²²⁷.

En los pacientes en los que se realizó estudio sensitivo ortodrómico del nervio tibial, en el estudio motor^{228,229}, el cátodo distal se colocó en maleolo interno, mientras que el ánodo se situó a 2 cm en región cutánea indiferente y el electrodo coaxial de registro del PEM en el músculo abductor del dedo I. En el estudio sensitivo, el cátodo se colocó en la articulación metatarsfalángica del dedo I y el ánodo en la articulación interfalángica del mismo dedo. Como registro se emplearon los mismos electrodos monopolares de aguja utilizados en el estudio motor.

En los pacientes en los que se realizó estudio sensitivo antidrómico, para el estudio motor el electrodo de estímulo se colocó en maleolo interno, con el polo activo situado a nivel distal y el registro del PEM se realizó con un electrodo de superficie situado sobre el músculo abductor del dedo I con otro colocado de referencia en la articulación metarso-falángica del dedo I. En el estudio sensitivo antidrómico el electrodo de registro se situó en la articulación metatarsfalángica del dedo I y la referencia en la distal del mismo dedo. Como estímulo se empleó el mismo electrodo percutáneo bipolar situado también en maleolo interno.

Se determinaron los siguientes parámetros expresados con las mismas unidades de medida que las extremidades superiores:

- LMD.
- VCS de los segmentos dedo I-maleolo interno (nervio plantar medial).
- Amplitud y duración del PEM y del PES.
- Estudio de la onda F distal con análisis de la latencia mínima, de la frecuencia de presentación y del valor de la F ratio²³⁰.
- En dos pacientes remitidos por sospecha de Síndrome del Canal Tarsiano se determinaron la VCS de los segmentos dedo I-cabeza de meta y cabeza de meta-maleolo interno

En el estudio sensitivo ortodrómico del nervio tibial, la proximidad del electrodo al nervio se determinó mediante la obtención de un potencial evocado motor de amplitud máxima con una intensidad de estímulo no superior a 2 mA (en general, con una intensidad de 1 mA)

En el estudio del nervio sural, el estímulo mediante electrodo percutáneo bipolar se aplicó posterior y lateral al tercio inferior de la pierna con el cátodo

situado a nivel distal y el registro se colocó en la cara lateral externa del dorso del pie. Se determinaron los siguientes parámetros^{231,232}:

- VCS del segmento sura-1/3 inferior de la pierna.
- Amplitud y duración del PES.

En el estudio del nervio peroneo superficial²³³, el estímulo mediante electrodo percutáneo bipolar se aplicó por encima del reborde distal del peroné con el cátodo situado a nivel distal, 14 cm por encima del electrodo de registro activo. El registro se realizó con electrodos percutáneos adhesivo. El electrodo activo se colocó en la región superior externa del dorso del pie y la referencia 2 cm. Se determinaron los siguientes parámetros:

- VCS del segmento dorso del pie-reborde distal del peroné.
- Amplitud, área y morfología del PES.

2.3. Valores de normalidad y criterios patológicos electroneurográficos.

Las tablas de normalidad empleadas según grupos de edad para los nervios cubital, tibial y sural, son las compiladas por A. Rosenfalck²³⁴. Los valores normales del nervio peroneo superficial sensitivo fueron para la VCS un rango entre 38,2-63,6 m/eg y para la amplitud un rango de 5-40 μV ²³³.

Se consideró una LMD patológica si excedía del 10% del límite más alto de la normalidad; la VCS fue patológica si era inferior al 10% del límite más bajo de la normalidad. Las desviaciones de la normalidad entre el 10-19% se consideraron leves, las desviaciones entre 20-29% moderadas y las iguales o superiores al 30% severas.

La amplitud se consideró disminuida si era inferior a los límites expresados en dichas tablas. En el caso de los nervios motores, se consideró que una amplitud del PEM estaba descendida siempre que en la exploración del músculo se evidenciaran denervación activa o denervación crónica, de lo

contrario, se consideró que dicho descenso estaba motivado por un problema técnico.

Para evaluar la intensidad de la afectación sensitiva axonal se graduó subjetivamente el descenso de la amplitud del PES en descendido o en muy descendido.

Se consideró que existía dispersión temporal cuando la duración del PES estaba alargada, en especial si la morfología de éste era polifásica o irregular.

Los valores de normalidad de la onda F del nervio cubital²³⁵ en muñeca fueron: latencia mínima de 30,5 +/-3 y valor de la F ratio de 4,65+/-0,73. Los valores de normalidad de la onda F distal del nervio tibial²³⁶ fueron: Latencia mínima 52,3+/-4,3 y valor de la F ratio 5,91+/-0,90. La persistencia se consideró patológica en ambos si era menor al 40%

2.4. Respuestas Simpático-Cutáneas²⁰³

Se registraron las cuatro extremidades simultáneamente. Como electrodos de registro y referencia se emplearon electrodos percutáneos de superficie. El registro se situó en la palma y planta de manos y pies en el segundo espacio metacarpo o metatarsiano, 3 cm proximales a la segunda falange y la referencia en el dorso de la tercera falange de la mano y en la segunda del pie respectivamente.

Se colocaron dos tierras de forma simultánea, una en la muñeca y otra en el tobillo de uno de los lados.

Se aplicó un único estímulo eléctrico de hasta 15-20 mA y 0,2 msec de duración sobre el nervio tibial izquierdo la altura del tobillo. Cuando fue necesario repetir el estímulo, el intervalo Inter-estímulo fue, de al menos, 15 segundos.

Debido a la gran variabilidad en las respuestas en relación al estado mental del paciente y al fenómeno de tolerancia, se consideró que el resultado era normal cuando se registró cualquier tipo de respuesta, con independencia de su latencia y de su amplitud. Sólo se consideró patológica la ausencia de respuesta. Así sólo se identificaron dos estados patológicos: respuestas ausentes en las cuatro extremidades o ausentes en miembros inferiores y presentes en las inferiores.

2.5. Termotest

Se determinó en primer lugar la sensibilidad térmica al frío y con posterioridad al dolor por calor aplicados con un termodo de 10cm² de área sobre el dorso de ambas manos (Anexo III). El sistema proporciona de forma automática el resultado en percentiles según las tablas de normalidad de Dyck y colaboradores^{215,216}.

2.5.1. Sensibilidad térmica al frío²¹⁰:

El algoritmo de estímulo empleado en este trabajo de investigación fue el “4,2,1 stepping with null stimuli” (Escalonado 4,2,1 con estímulo nulo). Sólo se consideró patológica la hiposensibilidad (superior al percentil 97 para cada grupo de edad y sexo).

En el sistema CASE IV se permiten 25 niveles distintos de intensidad térmica al frío (25 JND), con una temperatura basal de inicio de 30°C correspondiente al nivel 13 JND. El sistema aplica de forma exponencial, escalonada y sucesiva estímulos piramidales (hasta los 21 JND) o trapezoidales (a partir de los 22 JND) descendentes o ascendentes con una pendiente de 4°C/seg (anexo IV). Las instrucciones que se dan al paciente antes de iniciar la prueba, son :

- Esta prueba nos permite saber su capacidad para percibir la sensación de frío.

- La duración de esta prueba es de unos 5-10 minutos.
- El estímulo lo puede sentir como un pulso de frío, una humedad fría o como un soplo de frío. Algunos pacientes no saben como describirla, pero si saben que han recibido un estímulo (les explicamos que la sensación es parecida a la que notan cuando pasan cerca de una fuente y les caen algunas gotas muy finas).
- Todo lo que tiene que hacer es decirnos si ha sentido un estímulo de frío durante el tiempo en el que aparece un “1” en el visor. Usted posiblemente notará el estimulador sobre su pie o su mano durante todo el periodo de la prueba. También es posible que pueda sentir cierta sensación de frío procedente del estimulador durante el intervalo entre los estímulos; en ese momento sólo está ajustando la temperatura a las condiciones basales. Sólo debe contestar si siente o no un estímulo de frío mientras aparece el número “1”.
- Previo a la aparición del estímulo de frío (es decir previamente a la aparición del “1” en el visor), se encenderá este piloto verde, para indicarle que preste atención.
- Después de que el “1” haya desaparecido de la ventana del visor, debe pulsar el botón “si” si ha notado el estímulo o el botón “no” si no lo ha notado.
- Debe saber que de forma aleatoria, el estimulador no aplicará ninguna sensación de frío. Con esta medida sabemos si mantiene la atención adecuada y, por tanto, si sus respuestas son fiables.
- Por favor, siéntese de forma cómoda, relaje su mano y trate de hacerlo lo mejor posible. Una vez más, el objetivo de esta prueba es conocer el grado mínimo de frío que usted es capaz de sentir.

- ¿Tiene alguna pregunta?

2.5.2. Sensibilidad dolorosa al calor²¹²:

El algoritmo de estímulo utilizado es el de estímulos ascendentes no repetidos con estímulos nulos. La prueba se inicia en el nivel 13 JND y se aplican estímulos escalonados de forma ascendente. La expresión de los resultados y de la magnitud de los diferentes estímulos es similar al CDT. De forma manual se introduce en el sistema una puntuación 0 si el estímulo no molesta. Si el estímulo es molesto, se introduce una puntuación del 1 al 10 en dependencia de la respuesta del paciente al presentarle una EVA. El programa informático aplica después una regresión cuadrática de las respuestas incluyendo el HP5, el HP 0,5 y el HP 5-0,5. El HP 0,5 es el umbral térmico doloroso mínimo, el HP 5 es una respuesta al dolor por calor de severidad intermedia y el HP 5-0,5 es la curva estímulo-respuesta entre el HP 0,5 y HP 5. Hay cuatro tipos posibles de respuesta anormal al estímulo térmico doloroso (anexo IV):

- Hiposensibilidad sin hiperalgesia, indicada por una transición lenta entre el HP 0,5 y el HP 5 (una pendiente baja de HP 5-0,5) o por un valor elevado del HP 0,5 o del HP 5 y diferentes combinaciones de ellas.
- Hiperalgesia, indicada por un HP 0,5 inferior a 18 JND, por un HP 5 descendido o por una sucesión rápida entre el HP 0,5 y el HP 5 (HP 5 – 0,5 de pendiente elevada).
- Hiperalgesia por un HP 0,5 inferior a 18 JND, por un HP 5 descendido y por una sucesión rápida entre el HP 0,5 y el HP 5 (HP 5 – 0,5 de pendiente elevada).
- Hiposensibilidad con hiperalgesia cuando existen combinaciones de las anteriores

Se considera respuesta con hiposensibilidad a partir de una puntuación igual o superior al percentil 97. Se considera respuesta con hiperalgesia a partir de puntuación igual o inferior a 3.

Las instrucciones que se dan al paciente son:

- Esta prueba nos permite saber su capacidad para percibir el calor. El objetivo de esta prueba no es quemarle ni conocer cuanto resiste el dolor.
- La duración de esta prueba es de 5-10 minutos.
- Le iremos aplicando estímulos caloríficos cada vez de mayor intensidad mientras aparece un “1 “ en la pantalla del visor. Previamente aparecerá una luz verde encendida para avisarle que el estímulo va a ser aplicado.
- Muchos de los estímulos caloríficos son de tan baja magnitud que o bien no los puede notar o si los nota, éstos no son desagradables. Cuando no note nada o simplemente note calor o cualquier otra sensación no desagradable su respuesta en esta escala visual debe ser 0.
- Si nota cualquier sensación desagradable o dolor debe puntuar del 1 al 10 la intensidad de la misma. El número 1 corresponde a la sensación menos desagradable posible y el 10 a el dolor más intenso.
- Insistimos que el objetivo de esta prueba no es quemarle ni conocer cuanto resiste el dolor, así que debe contestar del 1 al 10 ante la menor sensación desagradable.
- ¿Tiene alguna pregunta?

3. PARAMETROS EMPLEADOS EN CADA TÉCNICA

3.1.EMG

A) Actividad en reposo:

- Sensibilidad 100 μ V.
- Barrido: entre 10 mseg y 5 segundos división.
- Filtro de altas frecuencias (HFF): 10 KHz.
- Filtro de bajas frecuencias (LFF): 20 Hz.

B) Actividad en mínimo esfuerzo:

- Sensibilidad 100 μ V.
- Barrido: 5-10 mseg por división.
- Filtro de altas frecuencias (HFF): 10 KHz.
- Filtro de bajas frecuencias (LFF): 2 Hz.

C) Actividad en máximo esfuerzo:

- Sensibilidad: 1 mV.
- Barrido: 200 mseg por división.
- HFF: 10 KHz.
- LFF: 20 Hz.

3.2. Estudios de conducción motora:

- Sensibilidad: 1-2 mV por división.
- Barrido: 5 mseg por división para el nervio cubital y 8 mseg por división para el tibial.
- HFF: 10 KHz.
- LFF: 2 Hz.
- Estímulo de onda cuadrada de 0,2 mseg de duración.
- Intensidad en los estudios ortodrómicos: estímulo submaximal hasta que se obtenga un potencial evocado motor de amplitud máxima.
- Intensidad en los estudios antidrómicos: estímulo supramaximal hasta que se obtenga un potencial evocado motor de amplitud máxima.

- Frecuencia del estímulo: 1 Hz.
- Impedancia máxima 5 K Ω .

3.3. Estudios de conducción sensitiva:

- Sensibilidad: 10-20 μ V.
- Barrido: 2 mseg por división.
- HFF: 2 KHz.
- LFF: 20 Hz.
- Estímulo de onda cuadrada de 0,2 mseg de duración.
- Intensidad: estímulo supramaximal hasta obtener un potencial evocado sensitivo de amplitud máxima.
- Se realizarán al menos 10 promediaciones para el potencial evocado sensitivo.
- Frecuencia del estímulo: 1 Hz.
- Impedancia máxima 5 K Ω .

3.4. Onda F:

- Sensibilidad: para la onda M: 2-5mV; para la onda F-SNS: 200-500 μ V.
- Barrido: 5 mseg por división para el nervio cubital y 10 mseg por división para el tibial.
- HFF: 10 KHz.
- LFF: 2 Hz.
- Estímulo de onda cuadrada de 0,2 mseg de duración.
- Intensidad: estímulo supramaximal (10 veces la intensidad umbral).
- Se realizarán al menos 10 estímulos.
- Frecuencia del estímulo: 1Hz.
- Impedancia máxima 5 K Ω .

3.5 Respuesta simpático-cutánea:

- Sensibilidad 500 μ V.
- Barrido: 1 segundo división.
- HFF: 2 KHz.
- LFF 0,5 Hz.
- Estímulo de onda cuadrada de 0,1 mseg de duración.
- Intensidad 15-20 mA.
- Se realizarán 1-5 estímulos separados al menos por 15 segundos.
- Frecuencia del estímulo 1 Hz.
- Impedancia máxima 5 K Ω .

En todos los estudios de conducción nerviosa se mantendrán las extremidades calientes mediante la aplicación de calor exógeno o bien se realizará una corrección de temperatura mediante la medición de la temperatura cutánea (la temperatura de referencia del aparato es de 35 °C y la corrección automática del mismo es de 1,9 m/seg por grado).

El Termotest, al tratarse de un test psicofísico, se realizó en una habitación con temperatura a 22-24°C, sin ruidos ni interrupciones y con el paciente, según referencia del mismo, en situación de bienestar físico y mental (sin sueño, sin hambre, sin dolor y sin nerviosismo). No se evaluó en los pacientes con algún grado de trastorno cognitivo o inatención.

C. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA²³⁷

Para la comparación de variables categóricas se utilizó la Chi², utilizando la prueba exacta de Fisher y la corrección de continuidad de Yates cuando era procedente. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la T de

Student y el análisis de la varianza cuando se cumplían los supuestos de normalidad.

En el caso de que la bondad del ajuste a una distribución gaussiana fuese escasa (tras aplicar los test de Shapiro-Wilk y de Kolmogorov-Smirnov) o que existiese gran heterogeneidad (mediante la prueba de Levene), se aplicaron test no paramétricos (Wilcoxon y Kruskal-Wallis).

Se utilizó la regresión logística univariable o multivariable cuando las variables dependientes eran dicotómicas y las variables independientes eran cuantitativas o dicotómicas. La regresión lineal múltiple se aplicó cuando la variable dependiente era cuantitativa. El análisis multivariante sólo incluyó en cada análisis 3 variables independientes (debido al escaso tamaño muestral, sólo introducíamos una variable independiente por cada 10 casos que presentaban un “end point” clínico). Se incluyeron en el análisis multivariante, variables que alcanzaron significación estadística o que en estudios previos habían demostrado una asociación estadísticamente significativa, así como aquellas variables que, sin llegar a la significación estadística, se consideraron a juicio del investigador relevantes para el ajuste.

Todos los análisis estadísticos fueron de 2 colas, considerándose una significación estadística si la p era menor o igual de 0,05. En aquellas variables que alcanzaron significación estadística se calculó el riesgo (odds ratio) y el consiguiente intervalo de confianza del 95%.

Los datos fueron procesados en el Hospital Universitario de Guadalajara mediante el programa estadístico SPSS12.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Se incluyeron en el estudio un total de 53 pacientes consecutivos, 19 varones (35,8%) y 34 mujeres (64,2%). La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 62,9 años (intervalo intercuartil 51,4-74,5 años), la mediana de edad al inicio de los síntomas fue de 57,6 años (intervalo intercuartil 42,9-69,6 años) y la mediana de la duración de los síntomas de SPI fue de 3,8 años (intervalo intercuartil 1 semana –20 años).

En función de la edad al inicio de los síntomas, 14 pacientes eran de comienzo precoz (26,4%) y 39 pacientes de inicio tardío (73,6%). La mediana de edad del paciente en el momento del diagnóstico en el grupo de pacientes de inicio precoz fue de 47,3 años (amplitud intercuartil 20,1 años) y en el grupo de inicio tardío de 69,5 años (amplitud intercuartil 16,5 años) ($p=0,001$) (figura 1).

La mediana de edad del paciente al inicio de los síntomas para los pacientes de inicio precoz fue de 27,6 años (amplitud intercuartil 15,8 años) y para los pacientes de inicio tardío 65,3 años (amplitud intercuartil 18,8 años). ($p<0,0001$) (figura 2).

La mediana de la duración de los síntomas hasta el momento del diagnóstico en los pacientes de inicio precoz fue de 15,6 años (amplitud intercuartil 35 años) y en los pacientes de inicio tardío fue de 3 años (amplitud intercuartil 3,6 años) ($p<0,0001$) (figura 3).

Figura 1: Mediana de edad en el momento del diagnóstico del SPI en dependencia de su inicio precoz o tardío.

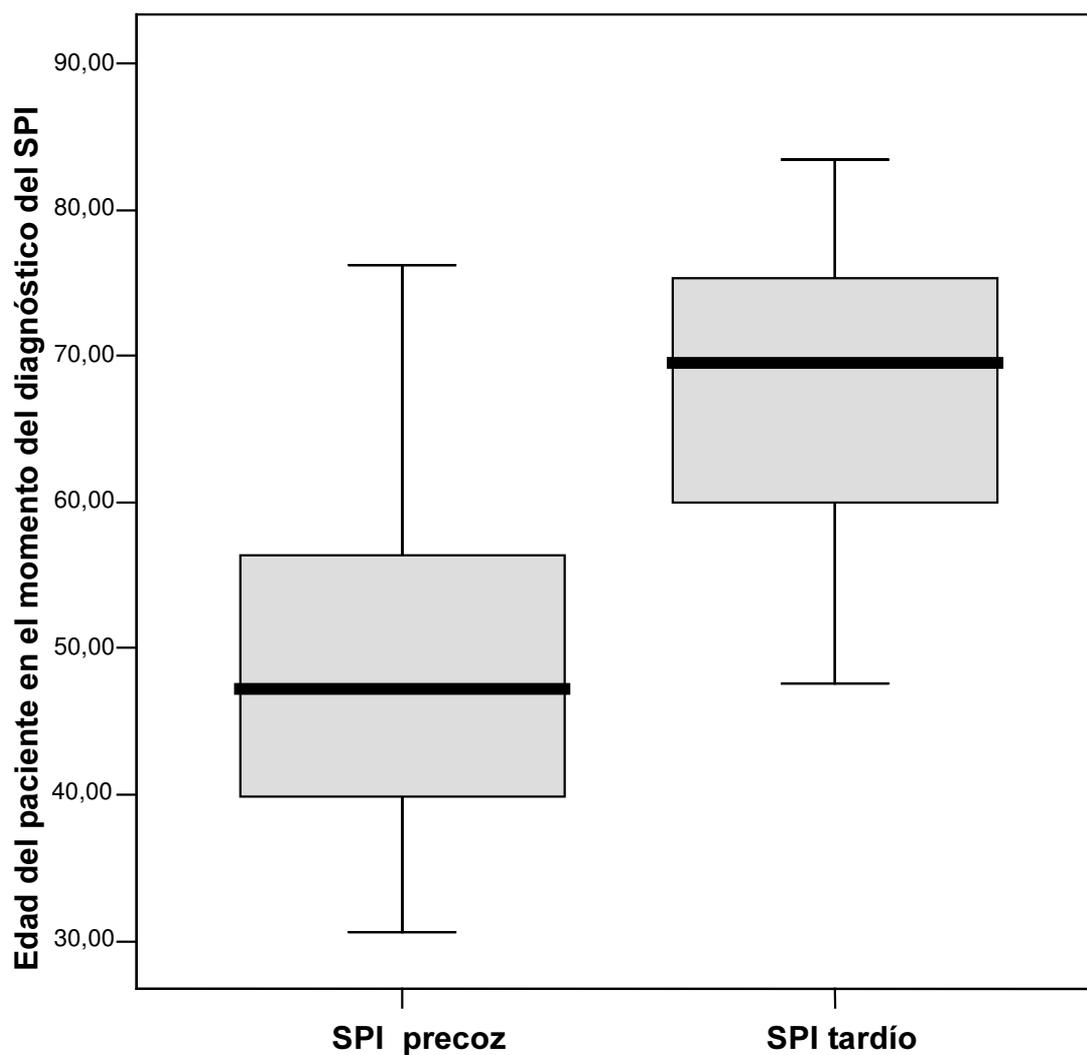


Figura 2: Mediana de edad al inicio de los síntomas de SPI en dependencia de su inicio precoz o tardío.

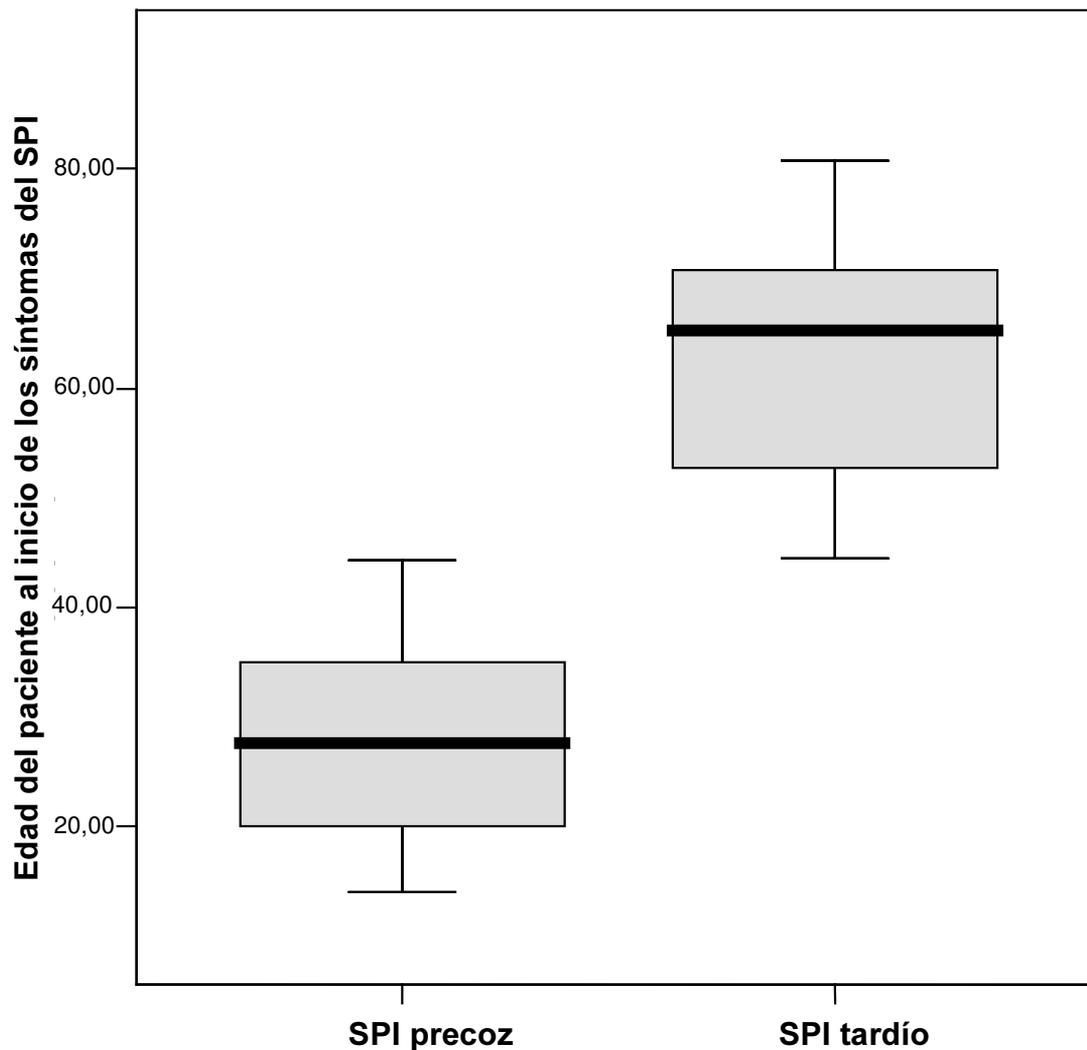
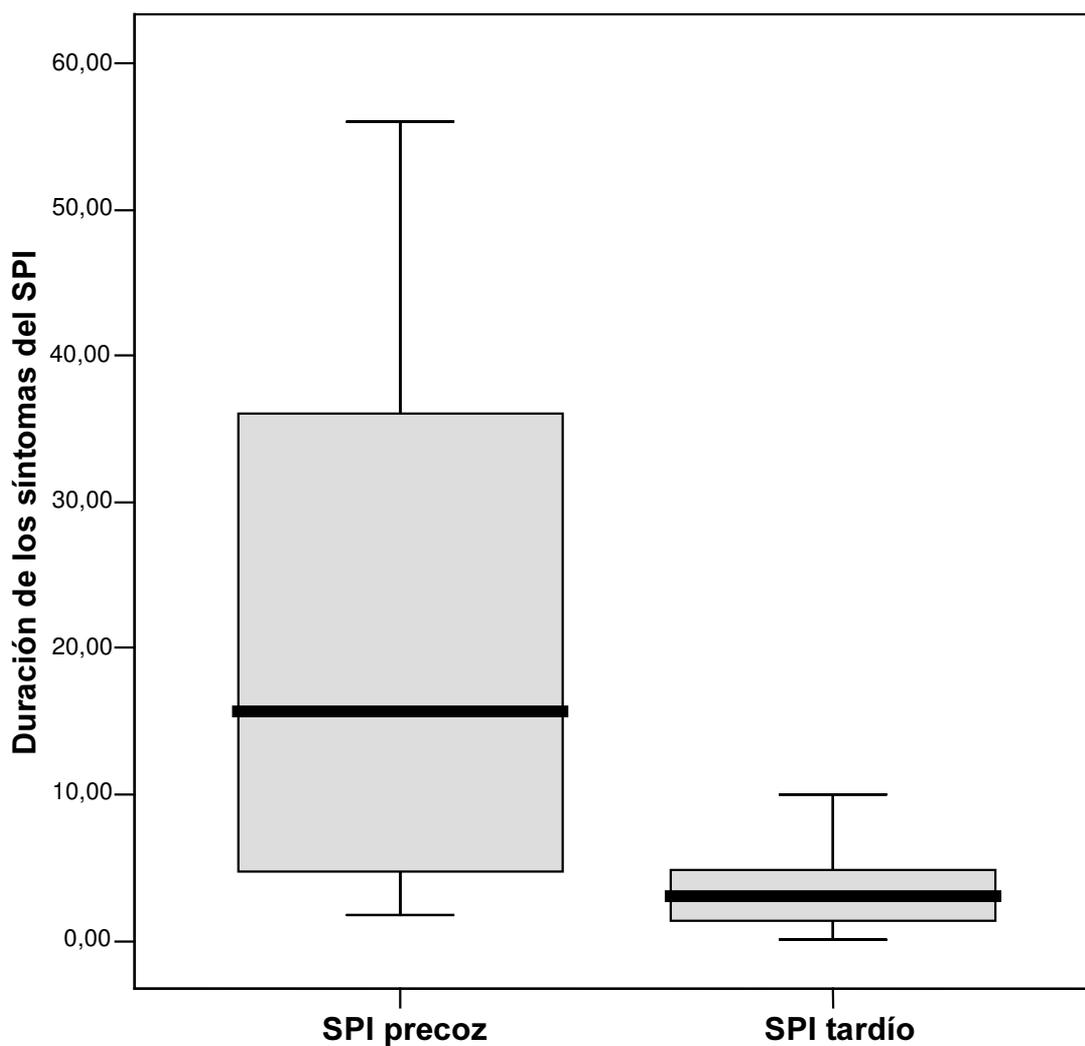


Figura 3: Mediana de la duración del SPI en dependencia de su inicio precoz o tardío.



Doce pacientes (22,61%) tenían antecedentes familiares de SPI y 41 pacientes (77,4%) no los presentaban. Diez enfermos con inicio precoz de los síntomas (71,4%) tenían antecedentes familiares de SPI ($p < 0,0001$; OR 45.45 IC95% de OR 7,352-333,3; R cuadrado de Nagelkerke 0,557). La presencia de antecedentes familiares de SPI se asoció de forma estadísticamente significativa al género femenino ($p = 0,048$; OR 8,620; IC95% de OR 1,015-71,428; R cuadrado de Nagelkerke 0,164).

En 22 pacientes (58,5%) se detectaron niveles de ferritina sérica inferiores a 50 gr/L. Los niveles de ferritina no se relacionaron con la puntuación de la Escala de Intensidad de la IRLSSG ($p = 0,365$) ni con el nivel de intensidad de la misma ($p = 0,576$). La presencia de ferropenia no se asoció al SPI de inicio precoz o tardío ($p = 0,905$) ni a la edad del paciente en el momento del diagnóstico ($p = 0,424$); tampoco se asoció al sexo, pero si se encontró una tendencia a la significación estadística hacia el género femenino ($p = 0,072$).

Diecinueve pacientes (35,8%) eran formas de SPI primarias y 34 pacientes (64,2%) formas secundarias; de éstos, 29 pacientes (54,7%) se consideraron secundarios a neuropatía y 5 (9,4%) secundarios a ferropenia (tabla 11 y gráfico 1). Ninguna paciente estaba embarazada en el momento del diagnóstico y ningún enfermo presentaba insuficiencia renal terminal.

Los antecedentes personales de nuestros pacientes con SPI están enumerados en la tabla 12.

En el anexo V se detallan las características clínicas y demográficas fundamentales de nuestros pacientes con SPI.

Tabla 11: Tipos de SPI encontrados en nuestros pacientes según su etiología

		Frecuencia	Porcentaje
SPI Primario	Familiar	12	22,6
	Esporádico	7	13,2
SPI Secundario	Neuropatía	29	54,8
	Ferropenia	5	9,4

Gráfico 1: Tipos de SPI encontrados en nuestros pacientes según su etiología

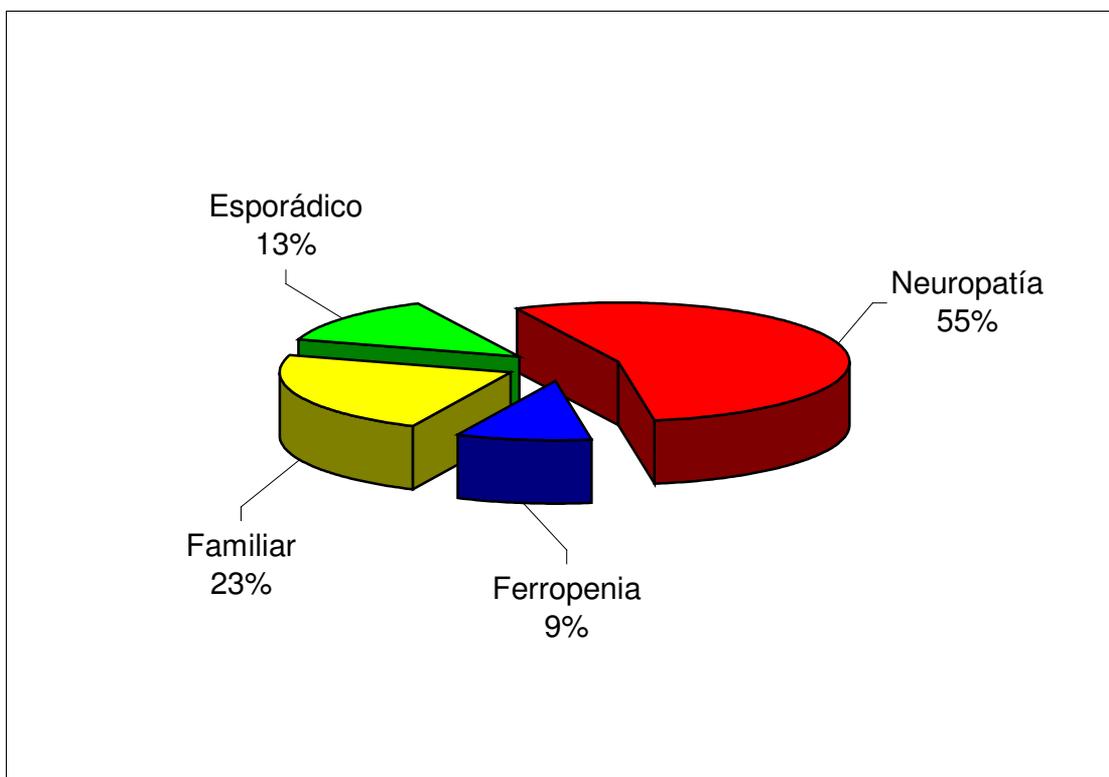


Tabla 12: Antecedentes personales de nuestros pacientes con SPI en el momento del diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial	22	41,5
Anemia/ferropenia	14	26,4
Dislipemia	13	24,5
Diabetes méllitus tipo II	12	22,6
Síndrome del Túnel del Carpo	12	22,6
Radiculopatía lumbar	10	18,9
Trastorno afectivo	9	17
Dispepsia/úlceras gastroduodenal	8	15,1
Hipotiroidismo	6	11,3
Enfermedad vascular cerebral	6	11,3
Insuficiencia venosa	5	9,6
Insuficiencia arterial	5	7,5
Insuficiencia respiratoria	5	7,5
Neoplasia sólida	5	7,5
Neuropatía Cubital en el codo	3	5,7
Cardiopatía isquémica	3	5,7
Enolismo crónico	2	3,8
Insuficiencia renal	2	3,8
Síndrome de Sjögren	1	1,9
Enfermedad de Parkinson	1	1,9
Temblor esencial	1	1,9
Amiloidosis	1	1,9
Sarcoidosis	1	1,9
Poliomielitis	1	1,9
Enfermedad de Fabry	1	1,9
Hepatitis C crónica	1	1,9

En 40 pacientes (75%), el motivo inicial y único de consulta y por el que se practicó el estudio neurofisiológico fue el SPI, sin que se asociara ningún síntoma o signo exploratorio compatible con neuropatía. Nueve pacientes (17%) también referían SPI pero además, bien en la anamnesis o bien en la exploración física, se detectaron síntomas o signos de neuropatía. Por último, en 4 pacientes (7,5%) la neuropatía ya era conocida antes del diagnóstico de SPI.

En 31 pacientes (58,5%) no se identificó ningún antecedente personal potencialmente inductor de neuropatía. De los pacientes con algún antecedente potencialmente inductor de neuropatía, 18 (58,1%) fueron finalmente diagnosticados de la misma. De los 15 pacientes con neuropatía que no presentaban antecedentes personales potencialmente inductores de neuropatía, exclusivamente en 2, se identificó la causa tras el diagnóstico etiológico de la misma (Síndrome de Sjögren y gammapatía monoclonal de significado incierto). Sólo 4 pacientes (12,1%) con neuropatía, presentaban historia familiar positiva de SPI.

La mayoría de los pacientes con SPI (96,2%) presentaban una intensidad de los síntomas según la IRLSSG que justificaba el tratamiento farmacológico: en 2 pacientes (3,8%) la intensidad de los síntomas en el momento del diagnóstico fue leve, en 21 pacientes (39,6%) la intensidad era moderada, en 28 pacientes (52,8%) era severa y en 2 pacientes (3,8%) muy severa (gráfico 2). Según la CGI un porcentaje menor de pacientes hubiese precisado tratamiento farmacológico (67,9%): en 17 pacientes (32,1%) la intensidad de los síntomas fue leve, en 16 pacientes (30,2%) fue moderada y en 20 pacientes (37,7%) fue severa (gráfico 3).

Gráfico 2: Intensidad del SPI según la escala de la IRLSSG

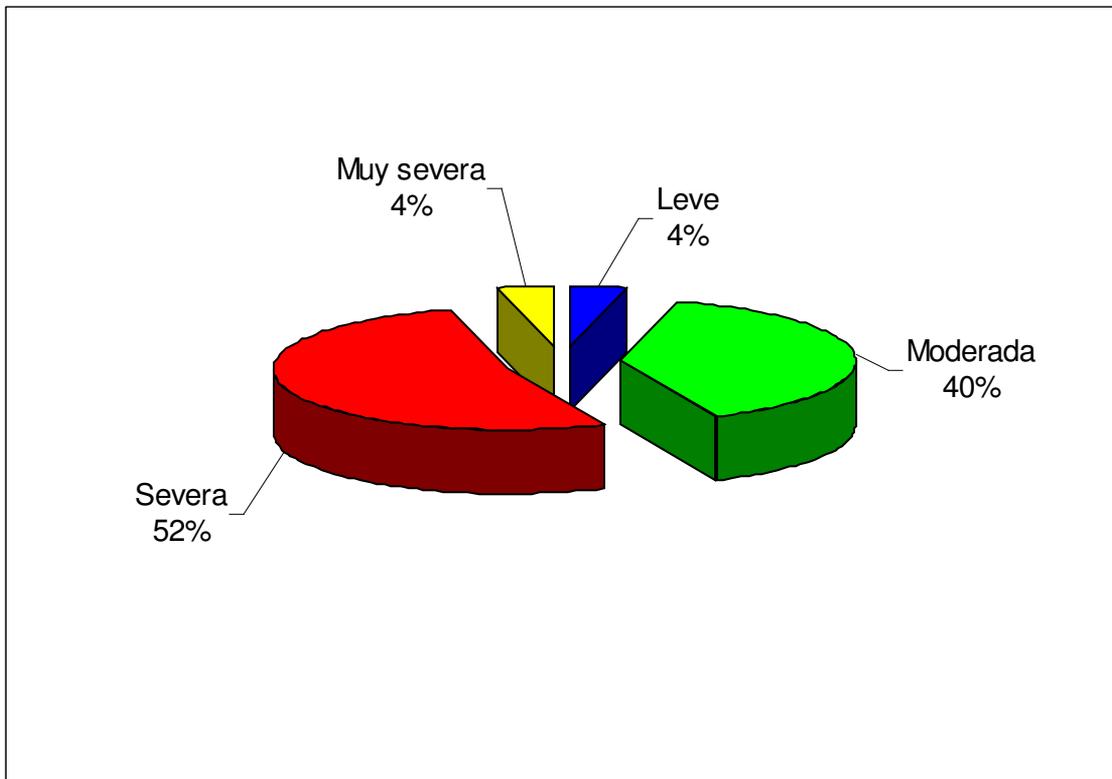
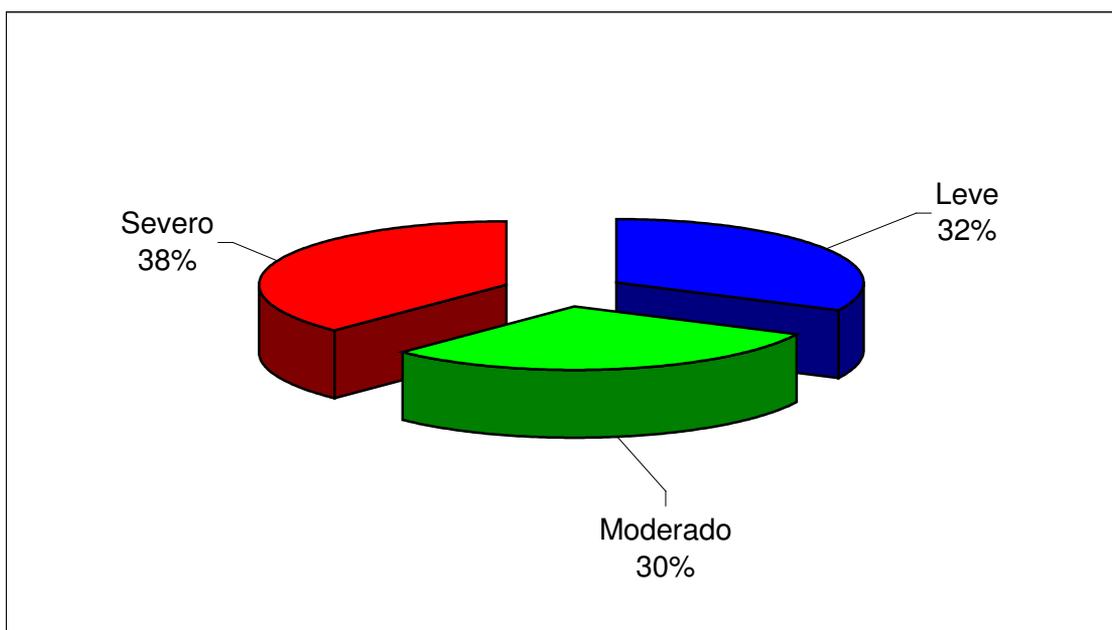


Gráfico 3: Intensidad del SPI según la escala CGI



La puntuación en la Escala de Intensidad de la IRLSSG si se asoció de forma significativa a la edad del paciente en el momento del diagnóstico, de forma que por cada 10 años, la puntuación en la Escala de la IRLSSG se incrementaba 1,4 puntos ($p=0,009$; OR 6,944; IC95% del OR 3,984-26,315), pero no con la edad al inicio ni con la duración del SPI ($p=0,288$ y $p=0,253$ respectivamente).

En todos nuestros pacientes los síntomas de SPI eran bilaterales, aunque en 4 pacientes (7,5%) los síntomas eran de predominio derecho y en 2 (3,8%) de ellos eran de predominio izquierdo. Ningún paciente con predominio de los síntomas de SPI en la pierna izquierda o derecha (6 pacientes) presentaba radiculopatía lumbar.

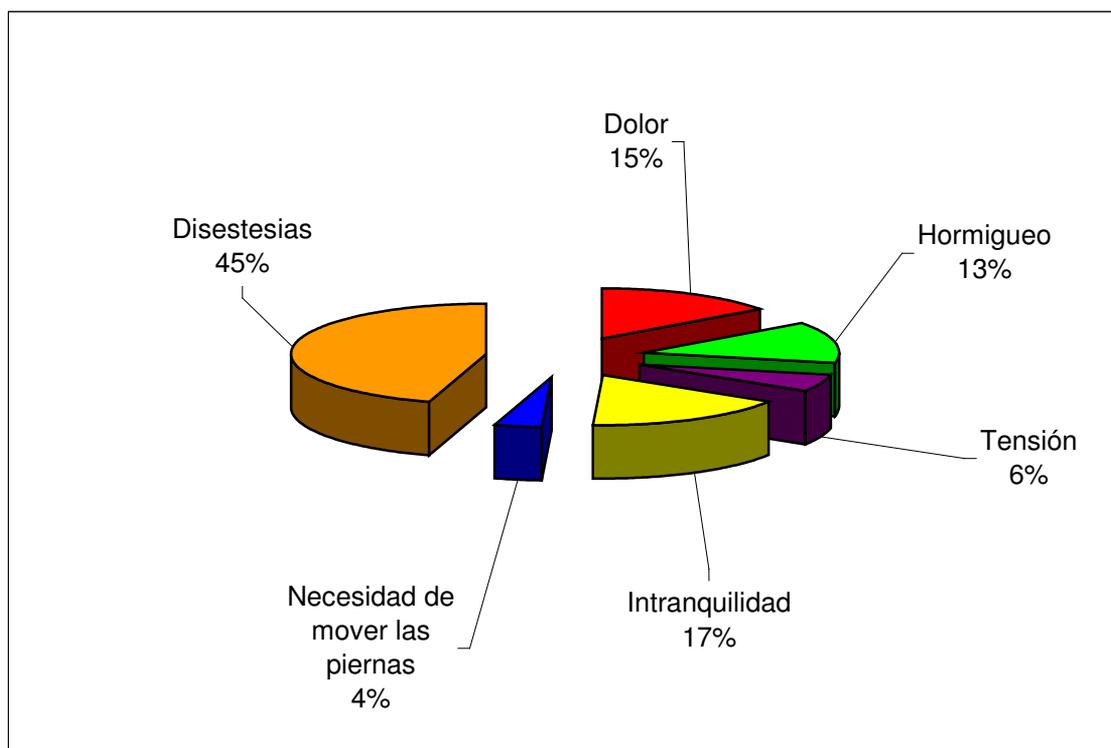
Cuarenta pacientes (75,5%) experimentaban los síntomas de SPI exclusivamente en las pantorrillas y 15 (25,5%) tanto en los pies como en las pantorrillas. Sólo 9 enfermos (17%) presentaban además síntomas en los brazos.

La mayoría de los pacientes describían que la cualidad principal de sus síntomas de SPI tenía un carácter doloroso: 24 pacientes (45,3%) referían disestesias y 8 pacientes (15,1%) referían dolor (tabla 13 y gráfico 4).

Tabla 13: Calidad principal de los síntomas de SPI referidos por nuestros pacientes

	Frecuencia	Porcentaje
Dolor	8	15,1
Hormigueo	7	13,2
Tensión	3	5,7
Intranquilidad	9	17,0
Necesidad de mover las piernas	2	3,8
Disestesias	24	45,3

Grafico 4: Calidad principal de los síntomas de SPI referidos por nuestros pacientes



En todos los pacientes se realizó estudio neurofisiológico ENG/EMG convencional para investigar la posible afectación de la fibra mielinizada o para actualizar los datos de la misma en el momento del diagnóstico de SPI, a excepción de un paciente con neuropatía conocida (Síndrome de Guillain-Barré) en el que la latencia entre la aparición de neuropatía y el desarrollo de síntomas de SPI fue de 6 días.

En 49 pacientes (92,5%) se pudo realizar termotest para la investigación de la fibra fina, aunque en 1 paciente (1,9%) sólo se valoró la sensibilidad al dolor por calor por falta de comprensión de la metodología de estudio para la sensibilidad al frío. No se practicó el termotest en 4 pacientes (7,5%), en 1 paciente por accesibilidad inadecuada de la sala de exploraciones (paciente con un Síndrome de Guillain-Barre encamado por tetraparesia) y en 3 pacientes por negativa a su realización.

En el anexo VI se detallan los valores de conducción y los resultados normales o patológicos de los distintos estudios neurofisiológicos, así como su interpretación final en cuanto a la presencia o no de neuropatía.

Treinta y tres pacientes (63,3%) fueron diagnosticados de neuropatía, 18 mujeres (54,4%) y 15 varones (45,6%). La mediana de la edad en los pacientes con neuropatía fue de 69,5 años (amplitud intercuartil 18,7 años) y en los que no la presentaban fue de 53,1 años (amplitud intercuartil 26,8 años) ($p=0,016$) (figura 4).

La mediana de edad al inicio de los síntomas en los pacientes con neuropatía fue de 64,8 años (amplitud intercuartil 21,7 años) y en los pacientes sin ella de 44,4 años (amplitud intercuartil 34,3 años) ($p=0,003$) (figura 5).

La mediana de la duración de los síntomas en los pacientes con neuropatía fue de 3,1 años (amplitud intercuartil 4 años) y en los pacientes sin ésta de 4,8

años (amplitud intercuartil 13,6 años) (figura 6). La diferencia de medianas de la duración de los síntomas no alcanzó significación estadística ($p=0,169$).

Figura 4: Mediana de edad de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico del SPI en dependencia de la presencia o no de neuropatía.

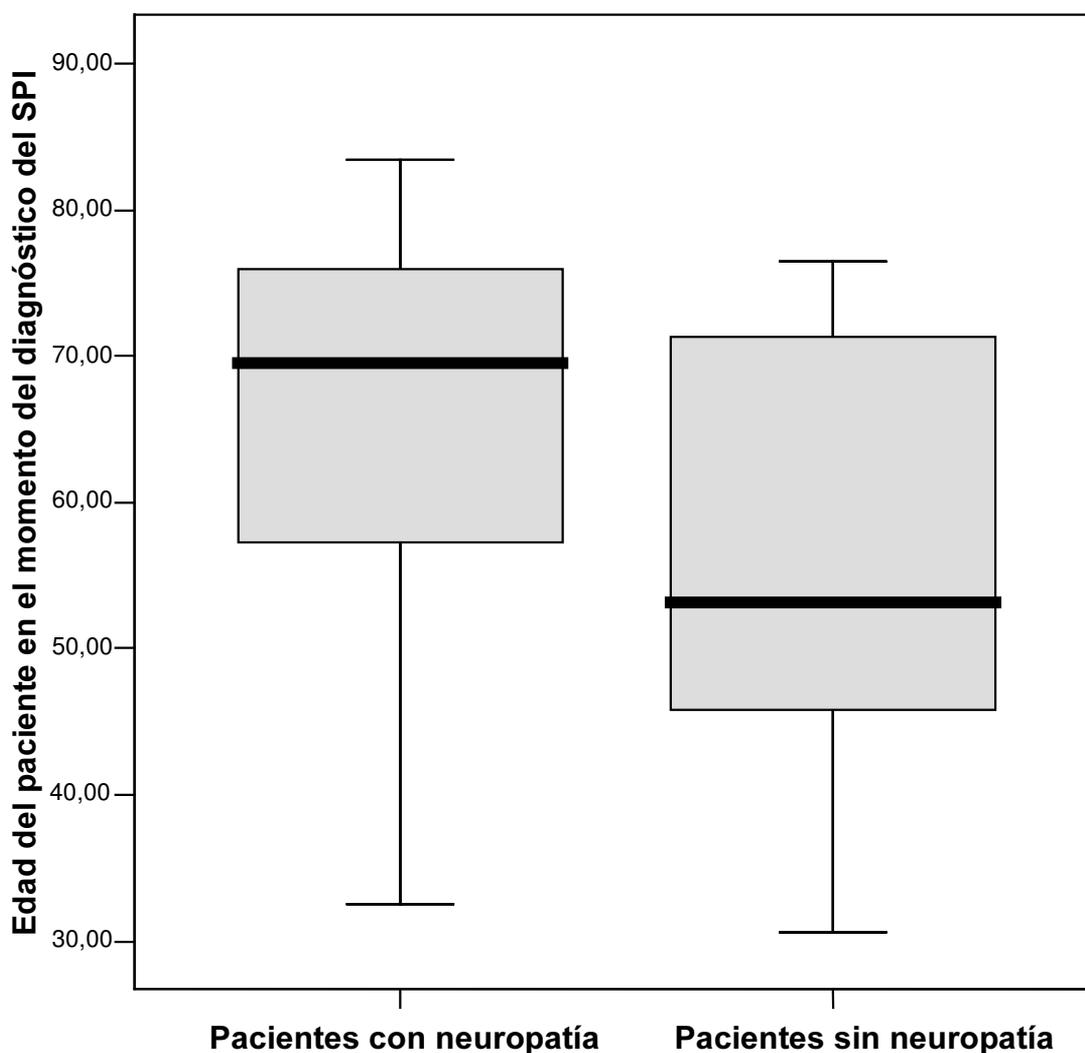


Figura 5: Mediana de edad de nuestros pacientes al inicio de los síntomas del SPI en dependencia de la presencia o no de neuropatía.

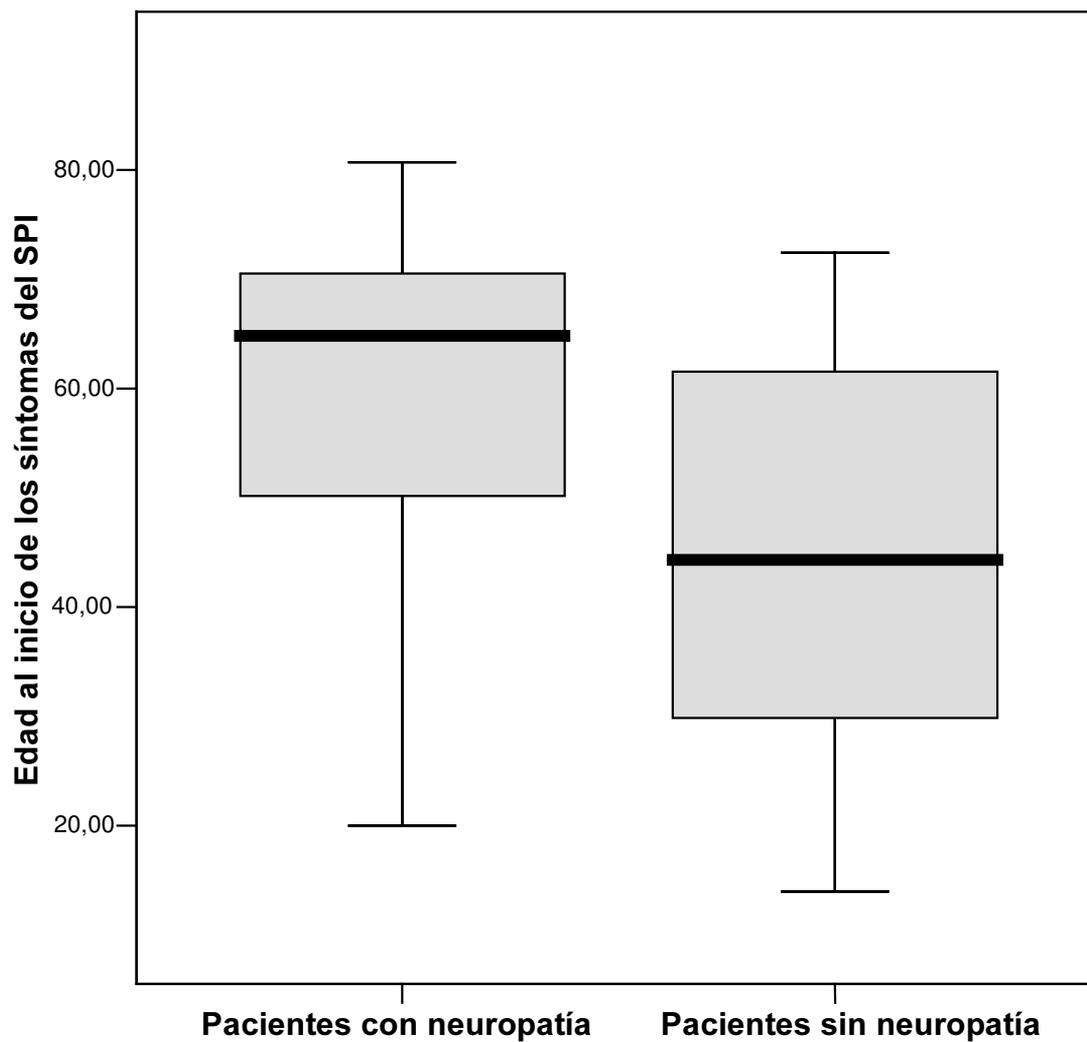
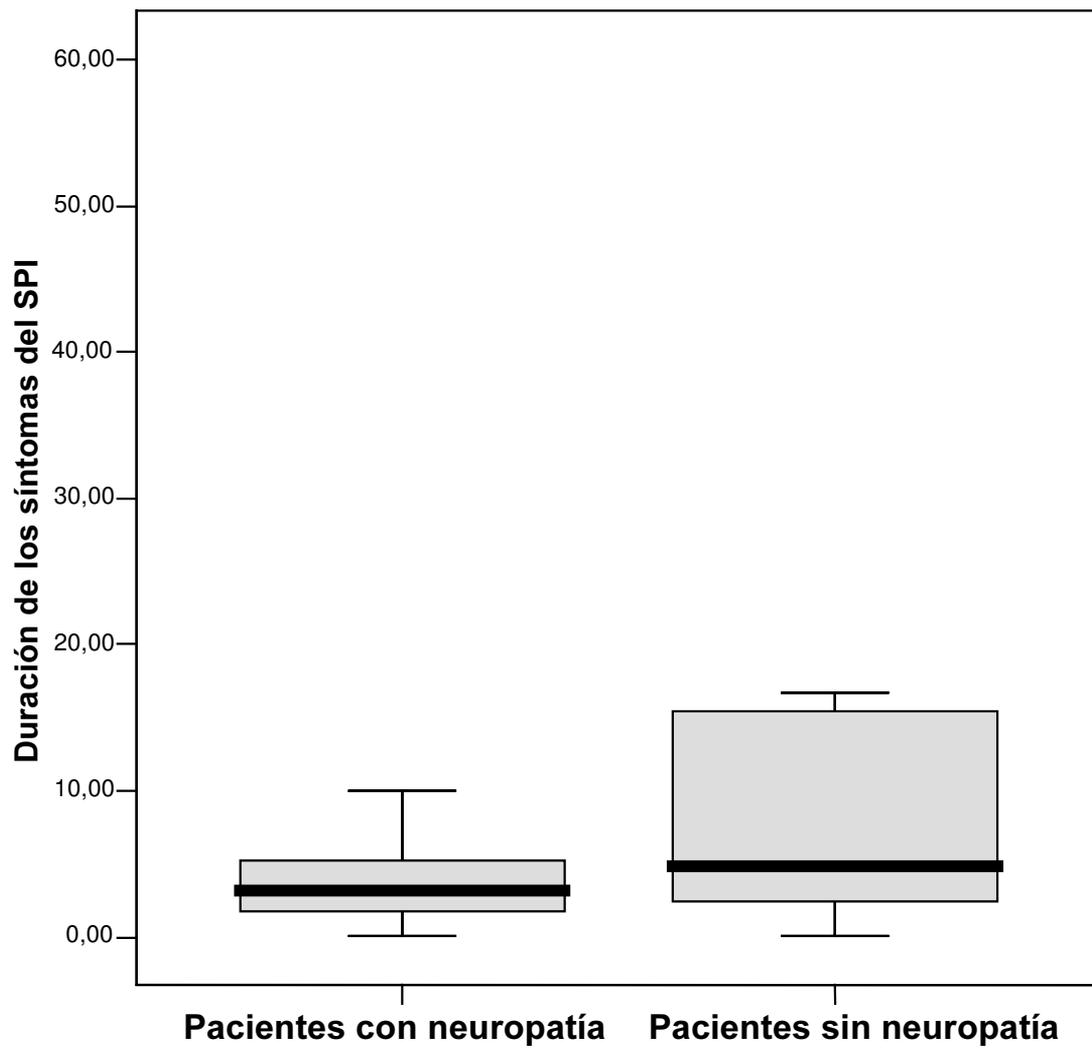


Figura 6: Mediana de la duración del SPI de nuestros pacientes en dependencia de la presencia o no de neuropatía.



Sólo en 29 de los pacientes con neuropatía (87,9%), se consideró que el SPI era secundario a ésta, ya que 4 de ellos eran casos familiares (un caso con hipotiroidismo, un caso con Síndrome de Sjögren, y dos casos de etiología desconocida). En 4 pacientes (12,1%), la neuropatía ya era conocida antes del diagnóstico de SPI, mientras que en los 29 restantes (87,9%), se demostró la presencia de neuropatía a partir del diagnóstico de SPI. En 20 pacientes con neuropatía (60,6%) el SPI fue la manifestación inicial que condujo al diagnóstico de la misma.

Quince casos con neuropatía (45,5%) presentaron algún otro síntoma neuropático además del SPI: 9 (27,3%) parestesias, 7 dolor (21,2%), 11 (33,3%) disestesias, 3 (9,1%) inestabilidad en la marcha, 2 (6,1%) hipoestesia y 1 (3%) alodinia. En todos ellos se confirmó la existencia de neuropatía en el estudio neurofisiológico. Sólo en 8 pacientes (24,2%) con neuropatía se evidenció algún dato exploratorio compatible con la misma. En los otros 18 pacientes con neuropatía (54,5%), el SPI fue la única manifestación clínica (anexo V).

En 25 pacientes (75,8%) se evidenció neuropatía de fibra mielinizada y en 28 (84,8%) datos compatibles con NAFF. Sólo en 13 pacientes con SPI (24,5%) las RSC fueron patológicas. Ocho pacientes (24,2%) presentaban exclusivamente NAFF, 3 pacientes (9,1%) exclusivamente neuropatía de fibra mielinizada y 22 pacientes (66,7%) ambos tipos. En los 3 pacientes con afectación exclusiva de la fibra mielinizada existía participación sensitiva y axonal. El único paciente con neuropatía exclusivamente sensitiva de tipo desmielinizante en el ENG, asociaba hipoestesia en el QST y se consideró que asociaba también NAFF. Los 8 pacientes diagnosticados exclusivamente de NAFF, lo fueron por presentar, de forma simultánea a una respuesta con

hipoestesia en el QST, RSC patológicas (5 casos) o enfermedades potencialmente inductoras de NAFF (1 caso con sarcoidosis, 1 caso con amiloidosis y 1 caso con Síndrome de Sjögren) (anexo V).

Los 25 pacientes con neuropatía de fibra mielinizada presentaban afectación sensitiva, 24 de ellos (96%) con algún grado de daño axonal. En 17 de estos pacientes (68,%) el daño sensitivo era de predominio axonal. Ningún paciente presentó afectación motora pura o neuropatía con predominio motor. En la tabla 14 se detalla la selectividad funcional de la neuropatía de fibra mielinizada encontrada en nuestros pacientes.

Tabla 14: Selectividad funcional de la neuropatía de fibra mielinizada en nuestros pacientes con SPI

	Frecuencia	Porcentaje
Sensitivo-motora mixta	7	21,21
Sensitiva axonal	9	27,27
Sensitiva mixta de predominio axonal	7	21,21
Sensitivo-motora mixta con predominio	1	3,03
Sensitivo axonal		
Sensitiva desmielinizante	1	3,03

En la tabla 15 se indican los distintos diagnósticos etiológicos de neuropatía estimados en nuestros pacientes.

Tabla 15: Etiología de la neuropatía periférica encontrada en nuestros pacientes con SPI

	Frecuencia	Porcentaje
Idiopático	12	36,4
Diabetes Mellitus	10	30,3
Hipotiroidismo	2	6,1
Síndrome de Sjögren	2	6,1
Tóxico-farmacológica*	2	6,1
Amiloidosis	1	3,0
Síndrome de Guillain-Barre	1	3,0
Sarcoidosis	1	3,0
Gammapatía monoclonal	1	3,0
Déficit de B12	1	3,0

*Amiodarona y paclitaxel

2. SPI Y NEUROPATIA

La neuropatía en nuestros pacientes con SPI se relacionó de forma estadísticamente significativa con el inicio tardío de los síntomas ($p=0,002$), la ausencia de antecedentes familiares de SPI ($p=0,019$), la existencia de diabetes mellitus tipo 2 ($p=0,039$), la cualidad algésica de los síntomas ($p=0,027$) y la presencia de sintomatología de SPI en pies y pantorrillas ($p=0,001$). En la tabla 16 se detallan las variables relacionadas con la neuropatía. Todos los pacientes con síntomas de SPI en pies y en pantorrillas se asociaron a neuropatía y, como cabía esperar, la sospecha de neuropatía por presencia de síntomas o signos compatibles con la misma en nuestros

pacientes se confirmó en todos los casos con el estudio neurofisiológico ($p < 0,0001$).

La edad al inicio de los síntomas de SPI influye de forma significativa en el diagnóstico de neuropatía ($p = 0,006$), de forma que el riesgo de que un paciente con SPI tenga neuropatía se incrementa cada 10 años un 63%. La edad del paciente en el momento del diagnóstico también se asocia de forma significativa con la presencia de neuropatía ($p = 0,018$), de forma que el riesgo de que un paciente con SPI tenga neuropatía se incrementa cada 10 años un 72%. La duración de los síntomas del SPI no influyó sobre la aparición de neuropatía ($p = 0,141$).

El sexo no influyó en la presencia de neuropatía en nuestros pacientes con SPI, aunque si se observa una tendencia a la significación estadística a favor del género masculino ($p = 0,06$). Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la intensidad de los síntomas de SPI según la Escala de Intensidad de la IRLSSG con la presencia de neuropatía, aunque si se observa una tendencia a la significación estadística en pacientes con intensidad severa o muy severa ($p = 0,066$).

Como queda reflejado en la tabla 17, la neuropatía tampoco pudo relacionarse con:

- La presencia de síntomas en los brazos ($p = 0,303$).
- La lateralidad de los síntomas de SPI en los miembros inferiores ($p = 0,813$).
- La existencia de ferropenia en el momento del diagnóstico ($p = 0,688$).
- La existencia de hipotiroidismo ($p = 0,813$), de enolismo crónico ($p = 0,262$) y de STC ($p = 0,307$).

En 6 pacientes con neuropatía (18,1%), se observó la existencia simultánea de radiculopatía lumbar, sin alcanzar dicha asociación significación estadística ($p=0,870$).

La diabetes se asoció de forma significativa a la existencia de síntomas en pies y pantorrillas ($p=0,004$; OR 8,196; IC95% de OR 1,937-34,482).

La hipertensión y la dislipemia no se asociaron a la presencia de neuropatía, pero también se observó una tendencia a la significación estadística ($p=0,063$ y $p=0,071$ respectivamente). En nuestros pacientes, la hipertensión y la dislipemia no se asociaron a la presencia de diabetes ($p=0,179$ y $p=0,420$ respectivamente). La edad del paciente en el momento del diagnóstico sí influyó sobre la presencia de hipertensión arterial ($p=0,001$) (OR 2,915; IC95% 1,560-5,437) pero no sobre la dislipemia ($p=0,091$). La diabetes no se asoció de forma significativa a la edad en el momento del diagnóstico de SPI ni a la duración de los síntomas ($p=0,227$ y $p=0,899$ respectivamente) aunque sí se observó cierta tendencia a asociarse con la edad en el momento del diagnóstico ($p=0,075$).

La intensidad de la neuropatía de fibra mielinizada en miembros inferiores (6 casos subclínicos, 9 casos leves, 3 casos moderados, 4 casos severos y 3 casos muy severos) no se correlacionó con la intensidad del SPI según la Escala de la IRLSSG (1 caso leve, 6 casos moderados, 17 casos severos y 1 caso muy severo) ($p=0,367$).

En el análisis multivariante de las distintas variables relacionadas de forma estadísticamente significativa con la neuropatía (tabla 20), la presencia de diabetes parece ser el único factor predictor independiente de neuropatía en mi grupo de pacientes con SPI. En los pacientes sin diabetes, el comienzo tardío es el único factor predictor independiente de neuropatía.

Se aprecia, a través del mismo análisis, una pérdida de la significación estadística de:

- La edad del paciente en el momento del diagnóstico tras ajustar dicha variable con: la presencia de diabetes mellitus, el comienzo tardío de los síntomas, la cualidad algésica de los síntomas y la ausencia de antecedentes familiares de SPI.
- La edad al inicio de los síntomas tras su ajuste con la diabetes, la cualidad algésica de los síntomas, el comienzo tardío y la presencia de antecedentes familiares de SPI.
- El comienzo tardío de los síntomas tras el ajuste con la diabetes, con la ausencia de antecedentes familiares de SPI y con la edad del paciente al inicio de los síntomas de SPI.
- La cualidad algésica de los síntomas tras su ajuste con la diabetes, el comienzo tardío de los síntomas, la edad del paciente y la edad al inicio de los síntomas de SPI.
- La ausencia de antecedentes familiares de SPI al ajustarla a la diabetes, al comienzo tardío de los síntomas, a la cualidad algésica de los síntomas y a la edad del paciente en el momento del diagnóstico.

La asociación de síntomas simultáneos de SPI en pies y pantorrillas en los pacientes con SPI y neuropatía es tan intensa, que todos los pacientes con síntomas de SPI en pies y pantorrillas presentaron neuropatía ($p=0,001$).

Tabla 16: Variables en nuestros pacientes con SPI que alcanzaron significación estadística con la neuropatía

Variables		Porcentaje	Nº pacientes	Significación	OR*	IC 95% de OR	R cuadrado de Nagelkerke
Antecedentes familiares	Ausentes	87,9	29	P=0,025	4,833	1,221-19,230	0,132
	Presentes	33,3	4				
Comienzo	Tardío	87,9	29	P=0,004	7,246	1,851-28,571	0,215
	Precoz	12,1	4				
Cualidad de los síntomas	Algésica	75,8	25	P=0,027	3,816	1,165-12,500	0,125
	No algésica	24,2	8				
Síntomas**	Pantorrillas	60,6	20	P=0,001	1,65	1,253-2,172	
	Pantorrillas y pies	39,4	13				
Clínica de neuropatía**	No	75,76	25	P<0,0001	4,132	2,257-7,518	
	Si	24,24	8				
Diabetes	Si	33,3	11	P=0,039	9,5	1,121-80,516	0,182
	No	66,7	22				
Edad del paciente en el momento del diagnóstico			33	P=0,018	1,721	1,095-2,710	0,151
Edad de inicio de los síntomas*			33	P=0,006	1,631	1,095-2,710	0,211

*En el caso de variables cuantitativas se expresa la diferencia de medias

** No se puede realizar regresión lineal. Todos los pacientes con síntomas en pies y en pantorrillas o con algún síntoma o signo compatible con neuropatía tenían neuropatía.

Tabla 17: Variables en nuestros pacientes con SPI sin significación estadística con la neuropatía

Variables		Porcentaje	Nº pacientes	Significación
Sexo	Varón	45,5	15	P=0,068
	Mujer	54,5	18	
Síntomas en los brazos	Si	21,1	7	P=0,303
	No	78,8	26	
Ferropenia	Si	39,4	13	P=0,688
	No	60,6	20	
Hiperalgnesia**	Si	73,3	22	P=0,453
	No	26,7	8	
Lateralidad	Si	66,7	4	P=0,813
	No	33,3	2	
Hipertensión arterial	Si	51,5	17	P=0,063
	No	48,5	16	
Dislipemia	Si	33,3	22	P=0,071
	No	66,7	11	
Hipotiroidismo	Si	12,1	4	P=0,813
	No	87,9	29	
Enolismo crónico	Si	6,1	2	P=0,262
	No	93,9	31	
STC	Si	27,3	9	P=0,307
	No	72,7	24	
Radiculopatía lumbar	Si	18,2	6	P=0,870
	No	81,8	27	
Intensidad IRLSSG	Leve-Moderada	31,3	10	P=0,066
	Severa-muy severa	68,8	22	
Duración de los síntomas de SPI*			33	P=0,141

*En el caso de variables cuantitativas se expresa la diferencia de medias.

** En 3 pacientes con neuropatía, no se pudo realizar termotest.

Tabla 18: Análisis multivariante de las variables que alcanzaron significación estadística con la neuropatía.

Variables analizadas	Significación	R cuadrado de Nagelkerke
Edad del paciente	P=0,085	0,370
Diabetes	P=0,037	
Comienzo tardío	P=0,030	
Diabetes	P=0,025	0,376
Comienzo tardío	P=0,448	
Ausencia antecedentes familiares	P=0,018	
Edad del paciente	P=0,121	0,308
Diabetes	P=0,025	
Ausencia antecedentes familiares	P=0,018	
Diabetes	P=0,031	0,357
Comienzo tardío	P=0,384	
Edad al inicio	P=0,006	
Edad al inicio	P=0,475	0,375
Diabetes	P=0,025	
Ausencia de antecedentes familiares	P=0,005	
Cualidad algésica	P=0,130	0,308
Diabetes	P=0,039	
Ausencia de antecedentes familiares	P=0,027	
Diabetes	P=0,059	0,266
Cualidad algésica	P=0,141	
Edad del paciente	P=0,037	
Diabetes	P=0,031	0,357
Cualidad algésica	P=0,136	
Edad al inicio	P=0,006	

Variables analizadas	Significación	R cuadrado de Nagelkerke
Diabetes	P=0,038	0,435
Cualidad algésica	P=0,077	
Comienzo tardío	P=0,005	
Cualidad algésica	P=0,070	0,224
Ausencia de antecedentes familiares	P=0,117	
Edad del paciente	P=0,042	
Cualidad algésica	P=0,045	0,298
Ausencia de antecedentes familiares	P=0,835	
Edad al inicio	P=0,008	
Cualidad algésica	P=0,033	0,314
Edad al inicio	P=0,553	
Comienzo tardío	P=0,005	
Cualidad algésica	P=0,035	0,314
Ausencia de antecedentes familiares	P=0,969	
Comienzo tardío	P=0,005	
Cualidad algésica	P=0,033	0,314
Edad del paciente	P=0,485	
Comienzo tardío	P=0,005	
Ausencia de antecedentes familiares	P=0,629	0,215
Edad del paciente	P=0,249	
Comienzo tardío	P=0,004	
Ausencia de antecedentes familiares	P=0,880	0,215
Edad del paciente	P=0,449	
Comienzo tardío	P=0,004	

3. SPI NEUROPATICO

Veintinueve pacientes se consideraron casos de SPI secundarios a neuropatía, 15 mujeres (51,72%) y 14 hombres (49,28%). La mediana de edad del paciente en el momento del diagnóstico en los pacientes con SPI neuropático fue de 70,4 años (amplitud intercuartil 17,4) y en los no neuropáticos de 53,26 años (amplitud intercuartil 24,5) ($p=0,007$) (figura 7).

La mediana de edad del paciente al inicio de los síntomas en los pacientes con SPI neuropático fue de 67 años (amplitud intercuartil 20,6) y en los no neuropáticos de 42,9 años (amplitud intercuartil 35 años) ($p<0,0001$) (figura 8).

La mediana de la duración de los síntomas de SPI en los pacientes con SPI neuropático fue de 3 años (amplitud intercuartil 3,3 años) y en los no neuropáticos de 5 años (amplitud intercuartil 14,3) ($p=0,037$) (figura 9).

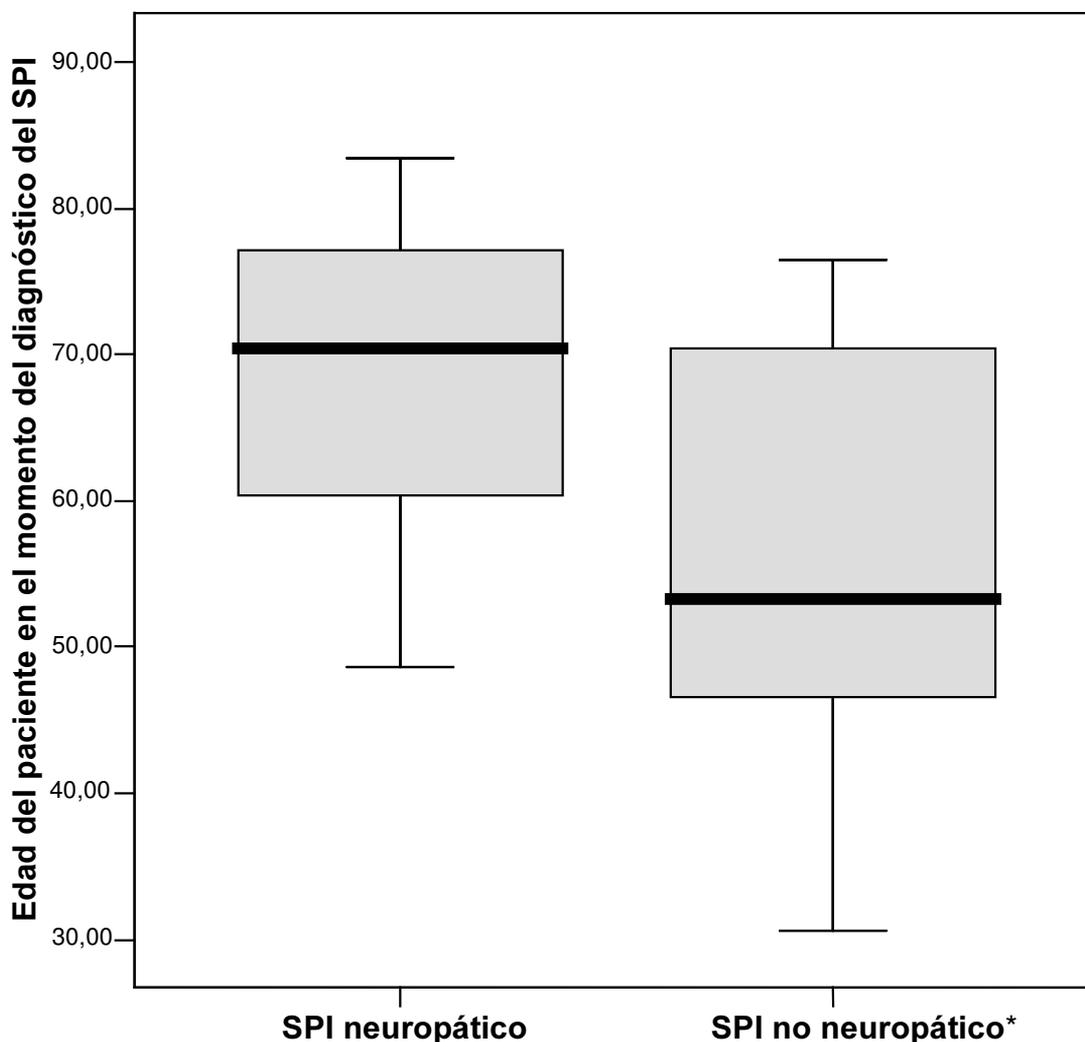
La asociación del sexo masculino con el SPI neuropático si alcanzó significación estadística ($p=0,043$). También alcanzó significación estadística la asociación con el comienzo tardío de los síntomas ($p=0,001$), con la edad del paciente en el momento del diagnóstico ($p=0,007$), con la edad del paciente al inicio de los síntomas ($p<0,0001$) y con la duración del SPI ($p=0,037$). Todos los pacientes con síntomas simultáneos en pies y en pantorrillas fueron clasificados como SPI neuropáticos ($p<0,0001$) (tabla 19).

El SPI neuropático no se asoció de forma significativa con la diabetes ($p=0,119$) ni con la cualidad algésica de los síntomas ($p=0,055$), aunque sí se observó una tendencia a la significación estadística con ésta última (tabla 20).

En el análisis multivariante (tabla 21), la edad del paciente al inicio del SPI resultó ser el único factor predictor independiente de SPI tras su ajuste por el sexo masculino y por el comienzo tardío de los síntomas ($p=0,0001$; R

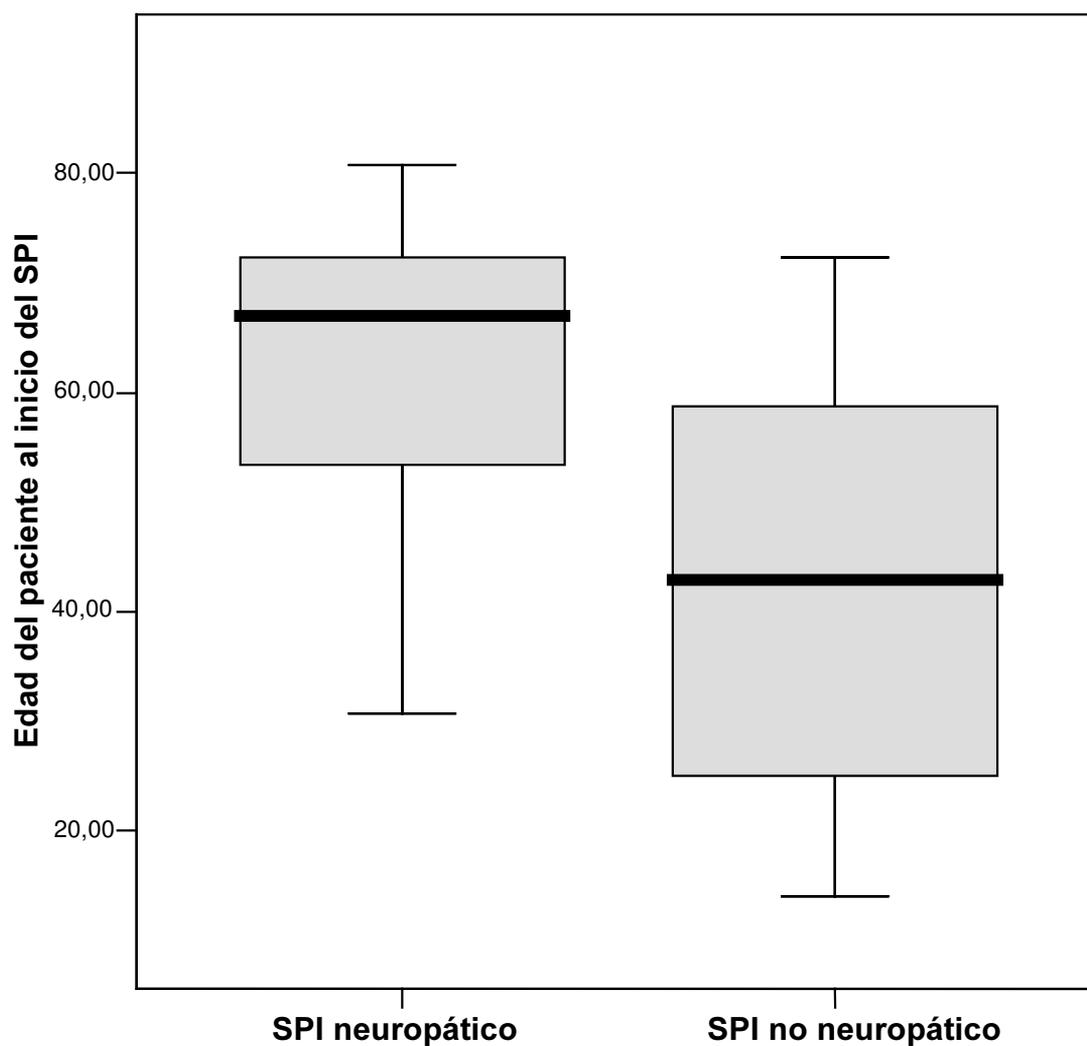
cuadrado de Nagelkerke 0,422), de forma que por cada 10 años de incremento de la edad de inicio del síndrome, el riesgo de que el SPI sea neuropático se incrementa en un 8%. Sin analizar la edad del paciente al inicio del SPI, el comienzo tardío de los síntomas es el factor predictor independiente de SPI neuropático ($p=0,001$; R cuadrado de Nagelkerke 0,410).

Figura 7: Mediana de edad de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico del SPI en dependencia de la etiología del mismo.



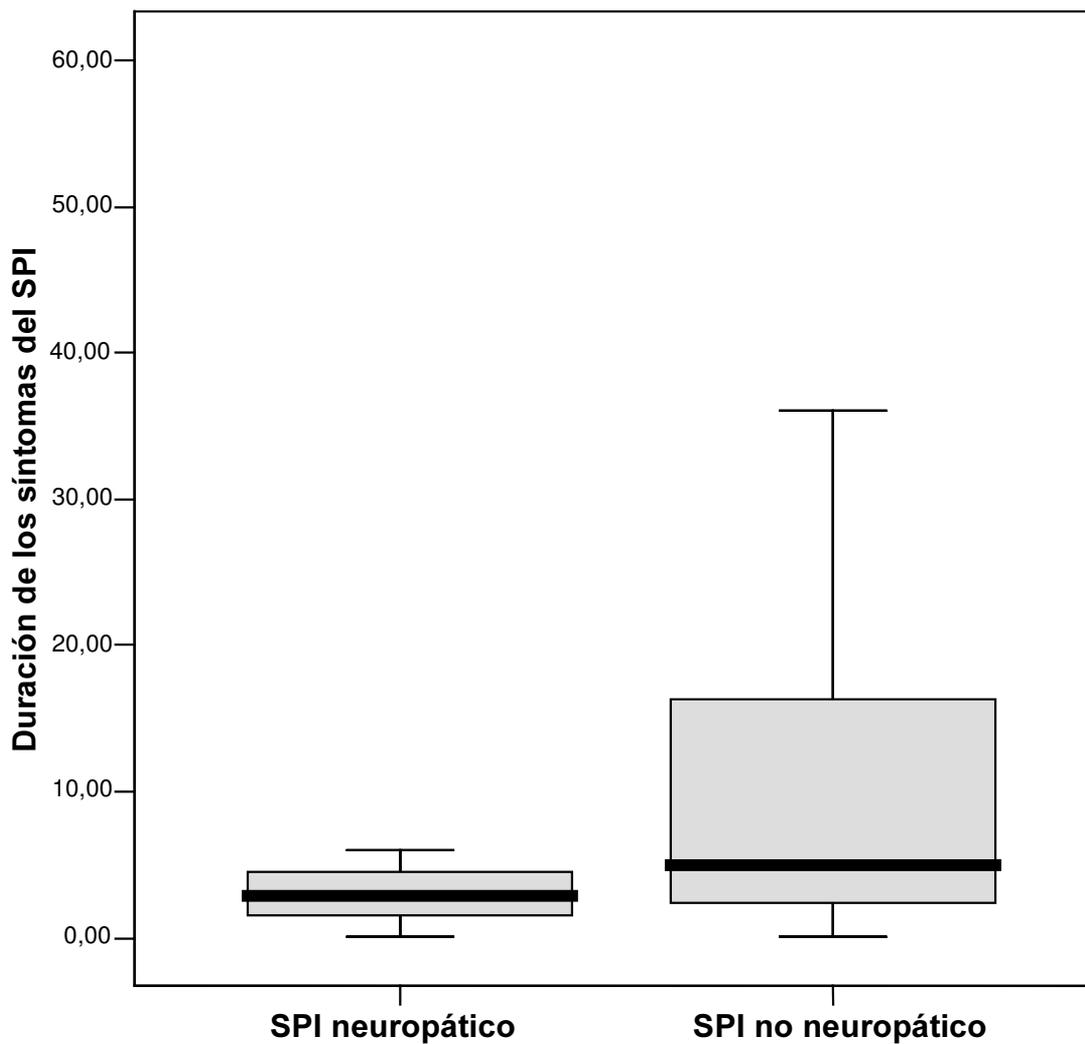
*Incluye formas primarias y secundarias a ferropenia

Figura 8: Mediana de edad de nuestros pacientes al inicio del SPI en dependencia de la etiología del mismo



*Incluye formas primarias y secundarias a ferropenia

Figura 9: Mediana de la duración del SPI de nuestros pacientes en dependencia de la etiología del mismo.



*Incluye formas primarias y secundarias a ferropenia

Tabla 19: Variables en nuestros pacientes con SPI que alcanzaron significación estadística con el SPI neuropático.

Variable		Porcentaje	Nº Pacientes	Significación	OR*	IC95% del OR	R cuadrado de Nagelkerke
Sexo	Varón	49,28	14	P=0,043	3,546	1,041-12,048	0,107
	Mujer	51,72	15				
Comienzo	Tardío	92,9	28	P=0,001	3,333	3,861-250,0	0,41
	Precoz	7,1	1				
Síntomas**	Pies y pantorrillas	44,82	13	P<0,0001	1,915	1,305-2,518	
	Pantorrillas	55,18	16				
Edad del paciente en el diagnóstico*			29	P=0,007	1,067	1,018-1,119	0,205
Edad del paciente al inicio síntomas*			29	P<0,0001	1,088	1,038-1,140	0,442
Duración de los síntomas de SPI*			29	P=0,037	1,136	1,008-1,281	0,254

*En el caso de variables cuantitativas se expresa la diferencia de medias.

**No se puede realizar regresión lineal. Todos los pacientes con síntomas en pies y en pantorrillas eran casos de SPI neuropático.

Tabla 20: Variables en nuestros pacientes con SPI que no alcanzaron significación estadística con el SPI neuropático.

Variable		Porcentaje	Nº Pacientes	Significación
Diabetes	Si	31,04	9	P=0,119
	No	68,96	20	
Cualidad de los síntomas	Algésica	64,7	22	P=0,055
	No algésica	35,3	7	

Tabla 21: Análisis multivariante de las variables que alcanzaron significación estadística con el SPI neuropático.

VARIABLES ANALIZADAS	Significación	R cuadrado de Nagelkerke
Sexo masculino	P=0,254	0,41
Comienzo tardío	P=0,001	
Edad al diagnóstico	P=0,384	
Sexo masculino	P=0,437	0,422
Comienzo tardío	P=0,212	
Edad al inicio	P<0,0001	
Sexo masculino	P=0,254	0,41
Comienzo tardío	P=0,001	
Duración de los síntomas	P=0,612	
Comienzo tardío	P=0,212	0,422
Edad al diagnóstico	P=0,750	
Edad al inicio	P<0,0001	

4. SPI E HIPERALGESIA

Treinta y cuatro pacientes (69,4%) presentaron hiperalgesia térmica, 26 mujeres (76,5%) y 9 varones (26,5%). La mediana de edad en el momento del diagnóstico de nuestros pacientes con hiperalgesia fue de 69,9 años (amplitud intercuartil 22,7 años) y la de los pacientes sin hiperalgesia de 53,9 años (amplitud intercuartil 20,4) (diferencia de medias significativa $p=0,022$) (figura 10).

La mediana de edad al inicio de los síntomas del SPI de nuestros pacientes con hiperalgesia fue de 61,5 años (amplitud intercuartil 24,2 años) y la de los pacientes sin hiperalgesia de 46,7 años (amplitud intercuartil 30,1 años) (diferencia de medias no significativa $p=0,172$) (figura 11).

La mediana de la duración de los síntomas del SPI en los pacientes con hiperalgesia fue de 3,8 años (amplitud intercuartil 8,1) y la de los pacientes sin hiperalgesia de 4,7 años (amplitud intercuartil 3,2 años) (diferencia de medias no significativa $p=0,871$) (figura 12).

Siete pacientes con hiperalgesia (20,6%) eran de inicio precoz y 27 pacientes (79,4%) de inicio tardío. Veintidos pacientes (64,7%) con hiperalgesia asociaban neuropatía aunque 2 pacientes con hiperalgesia y neuropatía fueron considerados casos familiares (5,9%). Los 12 pacientes con hiperalgesia no asociados a neuropatía (35,3%) correspondían a 5 casos con SPI esporádico (14,7%), a 5 casos con SPI familiar (14,7%) y a 2 pacientes con SPI secundario a ferropenia (5,9%) (gráfico 5).

La hiperalgesia se asoció de forma estadísticamente significativa con el sexo femenino ($p=0,017$) y con la edad del paciente en el momento del diagnóstico de SPI ($p=0,022$) de forma que por cada 10 años, el riesgo de desarrollar hiperalgesia se incrementa un 79% (tabla 22).

La edad de inicio de los síntomas de SPI y la duración de los mismos, no influyeron sobre la aparición de hiperalgesia ($p=0,282$ y $p=0,443$ respectivamente).

El inicio tardío del SPI, la cualidad algésica de los síntomas y la asociación con NAFF mostraron sólo cierta tendencia a la significación estadística ($p=0,069$, $p=0,092$ y $p=0,082$) (tabla 23).

La hiperalgesia no pudo tampoco relacionarse con:

- La afectación en brazos ($p=0,451$).
- La localización de los síntomas en miembros inferiores (pantorrillas y pies o exclusivamente en pantorrillas) ($p=0,420$).
- La existencia de neuropatía ($p=0,534$).
- La presencia de neuropatía de fibra mielinizada ($p=0,647$).
- La existencia de Síndrome del Túnel del Carpo ($p=0,339$) aunque 8 de 12 pacientes con STC asociaban hiperalgesia (66,7%).
- La existencia de ferropenia ($p=0,113$).
- La existencia de fibromialgia ($p=1,66$) aunque los cuatro pacientes con fibromialgia presentaban hiperalgesia.
- La presencia de un trastorno afectivo ($p=0,707$).
- Con la intensidad de los síntomas según la IRLSSG ($p=0,865$).

En el análisis bivalente, el sexo femenino ($p=0,05$) y el incremento en la edad en el momento del diagnóstico ($p=0,07$) se mostraron como predictores independientes de hiperalgesia (R cuadrado de Nagelkerke 0,414) de forma que, entre las dos variables, explican en nuestro grupo de pacientes con SPI el 41,4% de los casos de hiperalgesia.

Figura 10: Mediana de edad de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico del SPI en dependencia de la presencia o no de hiperalgesia térmica.

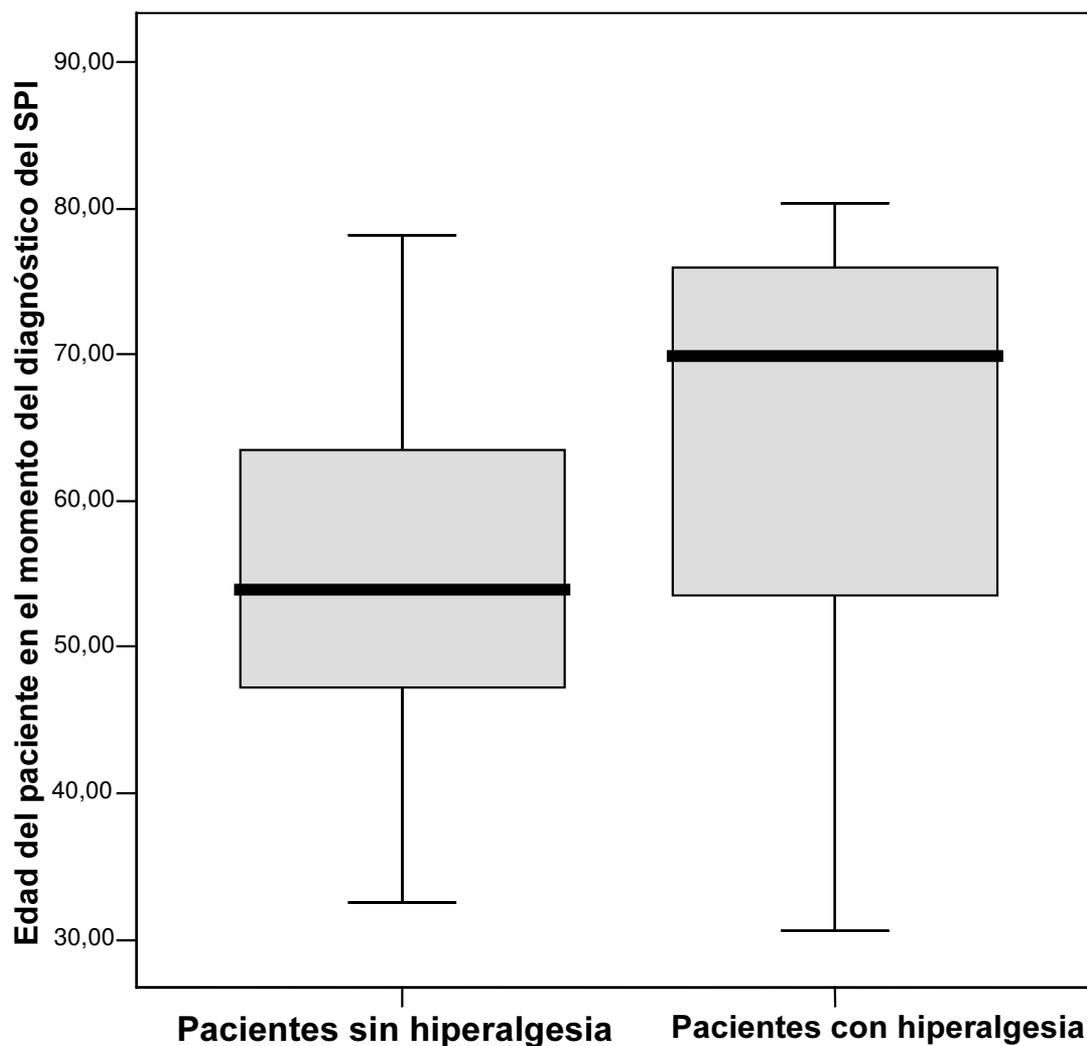


Figura 11: Mediana de edad de nuestros pacientes al inicio del SPI en dependencia de la presencia o no de hiperalgesia térmica.

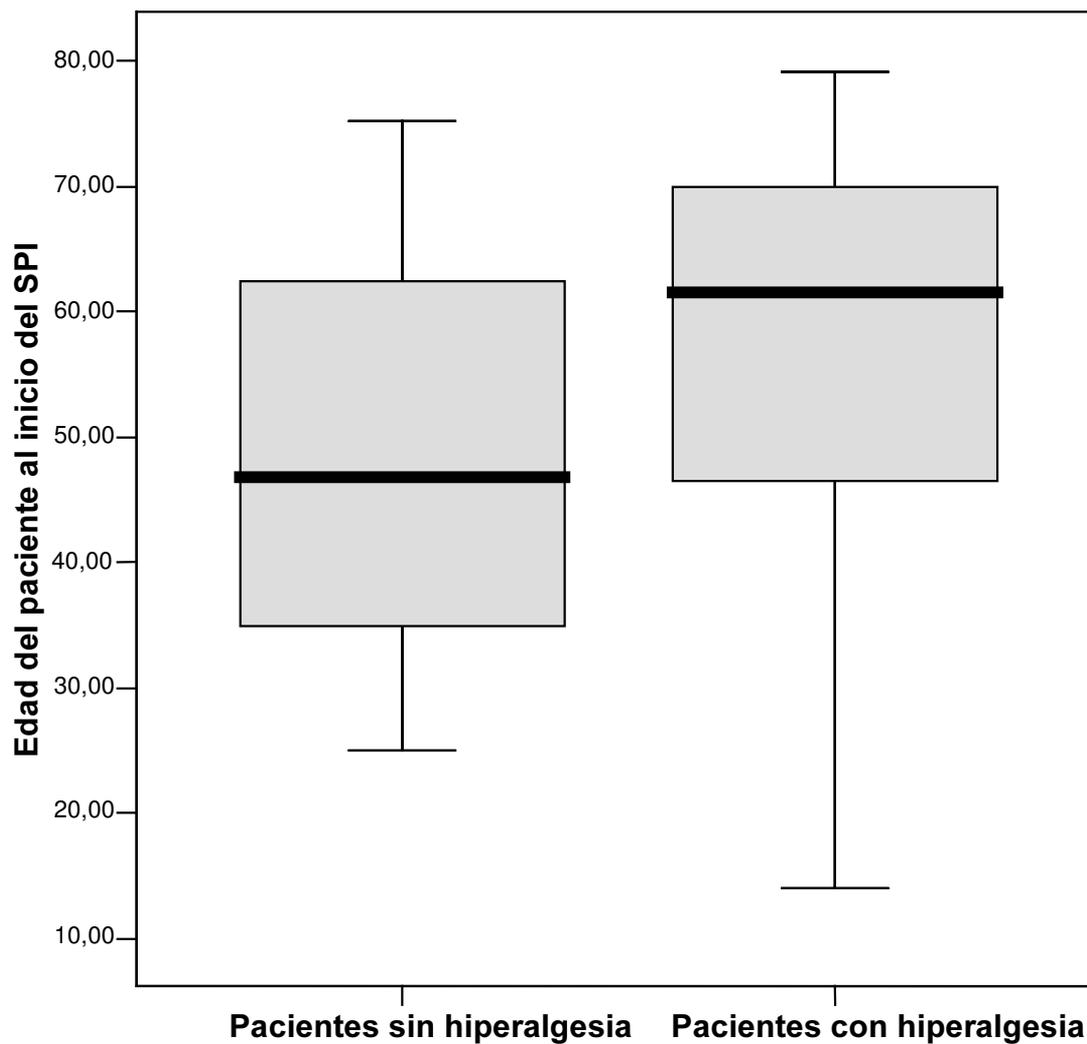


Figura 12: Mediana de la duración del SPI de nuestros pacientes en dependencia de la presencia o no de hiperalgesia térmica.

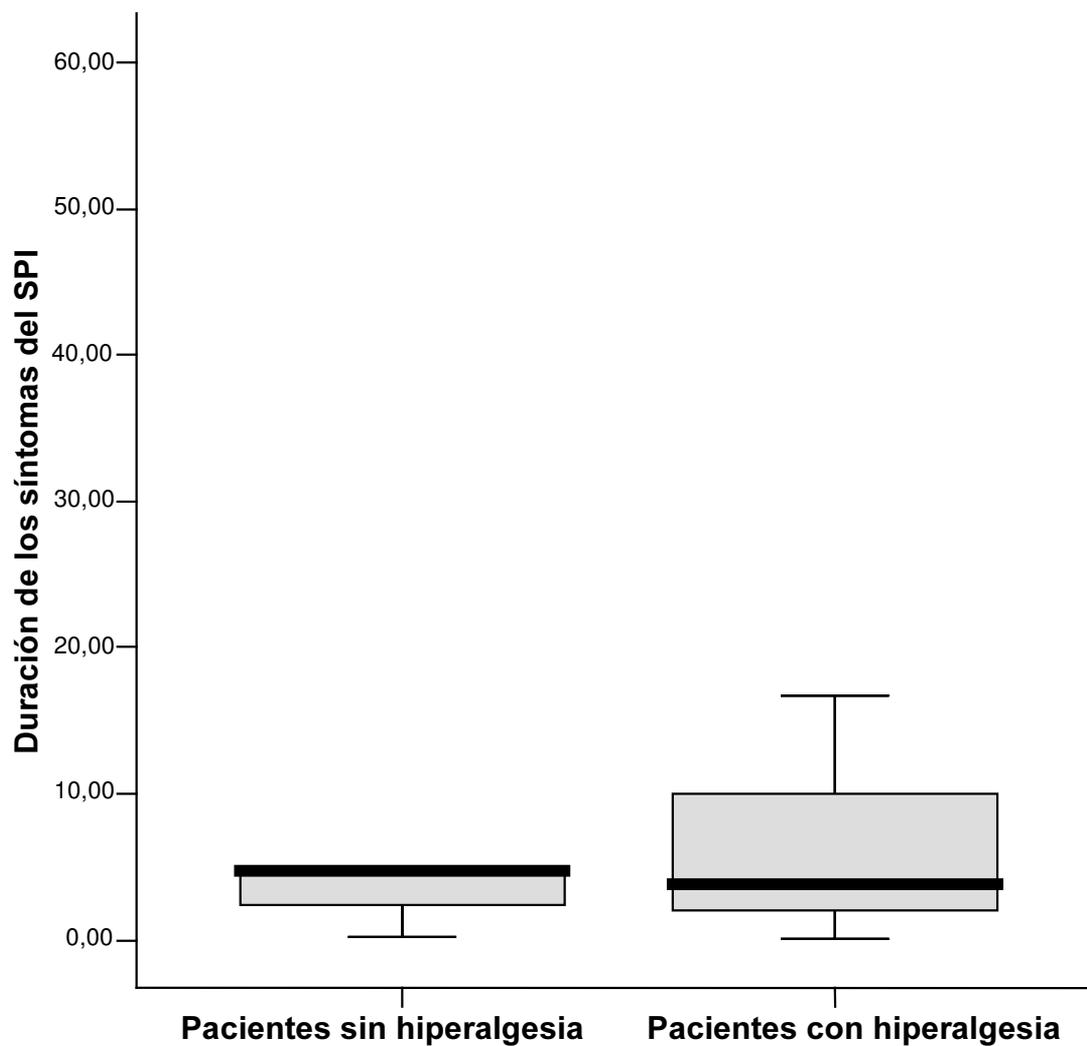


Gráfico 5: Tipo de SPI según su etiología asociados a hiperalgesia térmica

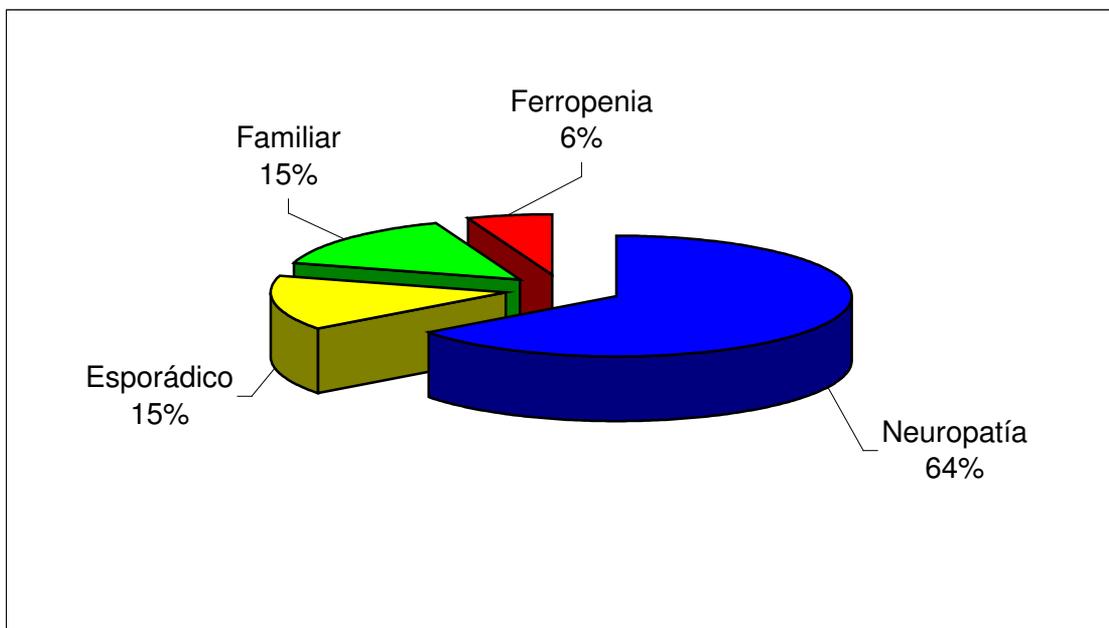


Tabla 22: Variables en nuestros pacientes con SPI que alcanzaron significación estadística con la hiperalgesia

	Porcentaje	Nº pacientes	Significación	OR*	IC 95% del OR	R cuadrado de Nagelkerke
Sexo						
Mujer	76,5	26	P=0,017	4,875	1,326-17,922	0,162
Varón	23,5	8				
Edad al diagnóstico del SPI*		34	P=0,022	1,798	1,089-2,967	0,163

*En el caso de variables cuantitativas se expresa la diferencia de medias.

Tabla 23: Variables en nuestros pacientes con SPI que no alcanzaron significación estadística con la hiperalgesia

Variables		Porcentaje	Nº pacientes	Significación
Comienzo	Precoz	20,58	7	P=0,069
	Tardío	79,41	27	
Cualidad	Algésica	73,5	25	P=0,092
	No algésica	26,5	9	
Afectación en brazos	Si	64,7	22	P=0,451
	No	35,3	12	
Localización síntomas	Pantorrillas y pies	23,5	8	P=0,420
	Pantorrillas	76,5	26	
Ferropenia	Si	35,3	12	P=0,113
	No	64,7	22	
Neuropatía	Si	64,7	22	P=0,451
	No	35,3	12	
Neuropatía fibra mielinizada	Si	47,1	16	P=0,647
	No	52,9	18	
Neuropatía fibra fina	Si	66,7	22	P=0,082
	No	33,3	11	
Diabetes	Si	20,6	7	P=0,962
	No	79,4	27	
Síndrome del Túnel del Carpo	Si	23,52	8	P=0,339
	No	76,47	26	
Fibromialgia	Si	11,8	4	P=0,166
	No	88,2	30	
Trastorno afectivo	Si	17,6	6	P=0,707
	No	82,4	28	
Intensidad según IRLSSG	Moderada	41,2	14	P=0,865
	Severa	58,8	20	
Edad de inicio de síntomas de SPI*			34	P=0,282
Duración de los síntomas de SPI*			34	P=0,443

*en el caso de variables cuantitativas se expresa la diferencia de medias

V. DISCUSION

V. DISCUSIÓN

1. PREVALENCIA DE NEUROPATÍA

En nuestro estudio hemos investigado de forma prospectiva la prevalencia de neuropatía en una serie consecutiva de pacientes con SPI. Nuestros resultados avalan la elevada prevalencia de neuropatía encontrada por otros autores en este tipo de pacientes. Ondo y colaboradores³³ observaron en su estudio una prevalencia de neuropatía en sus pacientes con SPI del 34% y Polidefkis y colaboradores⁶¹ del 36%. La prevalencia de neuropatía observada por Schattschneider y colaboradores fue aún mayor, alcanzando el 52% de los pacientes con SPI investigados¹⁹⁹. Nuestros resultados son sensiblemente superiores, ya que encontramos una prevalencia de neuropatía hasta en el 63% de nuestros pacientes con SPI. Creemos que esta prevalencia más elevada puede explicarse, al menos en parte, por las diferencias metodológicas existentes entre nuestro estudio y los anteriormente citados. En el estudio de Ondo³³, al igual que en el nuestro, se incluyó una serie consecutiva de pacientes con SPI con independencia de referir o no una potencial causa de neuropatía, pero se limitaron a realizar estudios EMG/ENG convencionales, sin valorar mediante QST o biopsia cutánea una posible participación de la fibra fina. En el estudio de Polidefkis⁶¹, se seleccionaron exclusivamente pacientes con SPI en los que no existieran patologías potencialmente inductoras de neuropatía. La metodología empleada en nuestro estudio es similar a la realizada por Schattschneider y colaboradores¹⁹⁹. Estos investigadores incluyeron una serie consecutiva de pacientes con SPI tanto primarios como

secundarios e investigaron también en estos pacientes la posible presencia de NAFF y de neuropatía de fibra mielinizada. Tampoco realizaron biopsia cutánea. No obstante, en éste último trabajo para el diagnóstico de NAFF combinaron la realización del QST y del QNART.

En nuestro trabajo de investigación hemos incluido una muestra mayor de pacientes con SPI que las incluidas en las series publicadas hasta el momento: Ondo³³ investigó mediante técnicas neurofisiológicas a 41 pacientes con SPI, Polidefkis⁶¹ a 22 pacientes y Schattschneider¹⁹⁹ a 42 enfermos. En nuestro estudio se han incluido 53 pacientes con SPI, 31 de los cuales no presentaban en el momento de ser incluidos en el estudio ninguna patología potencialmente inductora de neuropatía. No realizamos biopsia cutánea a ninguno de nuestros pacientes, por lo que es posible que algunos de los casos clasificados como primarios esporádicos o secundarios a ferropenia, pudieran haber sido finalmente diagnosticados de NAFF. Esta observación refuerza aún más nuestros resultados, ya que la prevalencia de neuropatía podría ser aún mayor a la encontrada.

La inclusión casi en exclusiva de pacientes con intensidad moderada y severa es una circunstancia que, en nuestra opinión, limita la extrapolación de la prevalencia de neuropatía obtenida en nuestro estudio a la población en general de pacientes con SPI. Estos resultados parecen indicar que los pacientes que demandan atención médica debido a la intensidad de sus síntomas, pueden tener neuropatía. Con nuestro estudio no podemos afirmar que la mayoría de los pacientes con SPI tengan neuropatía, pero sí que los casos que solicitan atención médica, especializada o no, pueden asociarla. Por tanto, es en este grupo de pacientes con SPI dónde es recomendable incluir, dentro de su protocolo diagnóstico, la búsqueda activa de neuropatía.

2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Nuestro grupo de pacientes con SPI presentan las características demográficas ya conocidas y que caracterizan a estos pacientes³:

- La mayoría de los pacientes con antecedentes familiares son de inicio precoz .
- La duración de los síntomas desde el inicio del cuadro hasta el momento del diagnóstico es significativamente menor en los pacientes de inicio tardío.
- Predominio del sexo femenino, en especial en los pacientes con SPI familiar.
- La mayoría de nuestros pacientes asociaban ferropenia (considerando niveles inferiores a 50 gr/L) en el momento del diagnóstico⁵².

No obstante, los niveles de ferritina bajos no se correlacionaron con la gravedad de la afectación clínica ni con el sexo femenino (aunque sí se aprecia una tendencia significativa hacia este último). Es posible que esta falta de asociación pueda explicarse por un lado, por el elevado número de casos secundarios a neuropatía existentes en nuestro estudio y, por otro, al escaso número de pacientes incluidos con intensidad leve.

3. SELECTIVIDAD FUNCIONAL DE LA NEUROPATÍA

La mayoría de nuestros pacientes con SPI y neuropatía presentaban afectación tanto de la fibra mielinizada gruesa como de la fina. Además, en la mayoría de nuestros pacientes con neuropatía se pudo demostrar afectación sensitiva de tipo axonal. Estos resultados son similares a los descritos por otros autores. Por ejemplo, Iannaccone y colaboradores⁶⁰, encontraron neuropatía de

predominio axonal en sus 8 pacientes con SPI (considerados inicialmente como casos idiopáticos) en la biopsia de nervio sural. Polidefkis y colaboradores⁶¹ mediante la realización de técnicas neurofisiológicas convencionales, QST y biopsias cutáneas en un grupo de pacientes con SPI idiopático, encontraron tres grupos de pacientes con neuropatía: un grupo exclusivamente con NAFF en la biopsia cutánea y con estudios neurofisiológicos normales; un segundo grupo con neuropatía sensitiva de tipo axonal en los estudios neurofisiológicos convencionales, con QST y biopsia cutánea normales; y un tercer grupo con neuropatía sensitivo-motora de tipo mixto y NAFF en la biopsia cutánea. Gemignani y colaboradores⁵⁸, describieron síntomas de SPI en los pacientes con las formas axonales del Charcot-Marie-Tooth, pero no con las formas desmielinizantes. Happe y colaboradores¹⁹⁷ encontraron umbrales de sensibilidad al frío significativamente mayores en los pacientes con SPI familiar en relación con los controles, sin alteraciones en los umbrales de percepción dolorosa al calor, justificando así la existencia de una disfunción de la fibra fina en estos pacientes. También Schattschneider y colaboradores¹⁹⁹ mediante el QST, encontraron umbrales térmicos significativamente superiores no relacionados con la presencia de NAFF en los pacientes con SPI en relación a los controles, apoyando la existencia de una disfunción en el sistema de procesamiento somatosensitivo central en el SPI. Nuestro trabajo, por tanto, apoya el predominio de la neuropatía sensitiva de tipo axonal y de NAFF en el SPI.

En el presente trabajo de investigación no se ha confirmado el diagnóstico de NAFF mediante biopsia cutánea, tal y como se ha realizado en otros estudios⁶¹. El estudio de la densidad de fibras intraepidérmicas (EDFI) mediante biopsia cutánea es un método diagnóstico prometedor para el

abordaje diagnóstico de las neuropatías, en especial cuando existe afectación de la fibra amielínica o pobremente mielinizada, pero su empleo con una metodología estandarizada no está todavía generalizado en la mayoría de los centros.

Recientemente se ha publicado la Guía de la EFNS (European Federation of Neurological Societies) para el uso de la biopsia de piel en el diagnóstico de la neuropatías periféricas¹⁸⁸. Por otro lado, los QST, y en especial la determinación de los umbrales de dolor por calor, han demostrado tener una sensibilidad y una especificidad similar a la presentada por la EDFI^{189,190} y, además, el QST es un método validado y fiable para el diagnóstico de la NAFF²⁰⁶, como también ha quedado justificado en la introducción.

Consideramos además que, si se hubiese practicado biopsia cutánea a todos nuestros pacientes, en la mayoría de éstos sólo hubiera sido útil para confirmar la presencia de NAFF. En nuestra serie, en sólo 3 pacientes con neuropatía no existieron datos compatibles con NAFF (precisamente en los que no se practicó QST) pero en estos tres pacientes el ENG mostraba datos de afectación sensitiva axonal. Es posible que en los tres pacientes citados, la biopsia cutánea o el QST hubiese revelado la presencia de NAFF. Por otro lado, la ausencia de alteración en la biopsia tampoco excluiría el diagnóstico de NAFF. Sería interesante conocer qué porcentaje de pacientes sin evidencias neurofisiológicas de afectación de la fibra fina serían diagnosticadas de NAFF mediante biopsia; en este caso, la prevalencia de neuropatía en pacientes con SPI sería aún mayor.

Por todo ello, los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación mantienen su validez, a pesar de no haber realizado biopsia cutánea. Además, como ya se ha indicado anteriormente, es posible que la realización de biopsia

cutánea en nuestros pacientes hubiese incrementado aún más la prevalencia de neuropatía. Por tanto, la asociación entre SPI y neuropatía se hubiese reforzado aún más y, siguiendo el concepto de NSC de Grant¹⁸³, al no existir seguimiento prospectivo de los pacientes desde el punto de vista neurofisiológico, cabe la posibilidad de no haber incluido pacientes que, en su evolución, hubiesen terminado por desarrollar una neuropatía detectable por métodos neurofisiológicos.

En nuestros pacientes tampoco realizamos QSART. El QST es un método que ofrece una elevada sensibilidad para la detección de anomalías en la transmisión sensitiva a lo largo de todo el SNC (vías espinotalámicas, tálamo y corteza sensitiva) y SNP, pero carece, por lo tanto, de valor localizador²³⁸. El QSART, a través de la evaluación de las respuestas vasomotoras y sudomotoras generadas por las fibras C intraepidérmicas, es un método que posee una mayor especificidad que el QST y una mayor sensibilidad que las RSC para el diagnóstico de NAFF¹⁸⁷. La combinación del QST y del QSART permite diferenciar si el trastorno en la percepción de la sensibilidad térmica obedece a la presencia de NAFF o de una alteración en el procesamiento de las aferencias sensitivas a nivel central²³⁹. Lamentablemente el QSART no se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios de neurofisiología, como es nuestro caso. Por este motivo, sólo consideramos en nuestro estudio que un resultado patológico del QST era indicativo de NAFF, cuando las RSC eran patológicas, cuando eran evidentes hallazgos neurofisiológicos de neuropatía de fibra mielinizada, o ante la presencia de algún antecedente personal potencialmente inductor de neuropatía.

4. FISIOPATOLOGÍA DEL SPI Y NEUROPATÍA

El diseño y la metodología de este estudio no permite establecer una relación causal entre neuropatía y SPI. No obstante, en nuestro trabajo hay dos observaciones que apoyan que la neuropatía pueda ser incluida dentro de los posibles mecanismos fisiopatológicos del SPI. Por un lado, en 20 pacientes diagnosticados de neuropatía en nuestro estudio, el SPI fue la única manifestación clínica que condujo a su diagnóstico. Por otro lado, en el paciente con Síndrome de Guillain-Barré (único caso de SPI que podemos considerar “agudo”) si podemos afirmar que la neuropatía desencadenó el SPI, ya que la latencia entre el inicio de la neuropatía y el desarrollo de síntomas de SPI fue muy corta, tan sólo de 6 días. Existe, por tanto, base suficiente para considerar que la neuropatía puede ocasionar, al menos en parte, el SPI. En este sentido, algunos autores ya incluyen al SPI dentro de la sintomatología positiva de las neuropatías¹⁸⁴.

No obstante, queda una cuestión por aclarar: ¿Es realmente la NAFF la causa del SPI o es también la afectación de la fibra mielinizada la que lo origina?. Sabemos que la información nociceptiva es recogida por las fibras C y transmitida a través de sus vías al SNC. Además, como señalan algunos autores, la ausencia de alodinia observada en los pacientes con SPI parece indicar que en la génesis del SPI no existe participación de vías aferentes de modalidades sensitivas distintas de las nociceptivas¹²⁵. A partir de estas observaciones parece lógico que, en el SPI neuropático, sea imprescindible la participación de la fibra fina para su aparición.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con neuropatía sensitiva y axonal no asocian SPI⁵⁵. Una posible razón para explicar esta falta de asociación es

que sea necesaria la existencia de cierto grado de susceptibilidad genética en los pacientes con neuropatía periférica, para que desarrollen de forma secundaria el SPI. Otra posibilidad es que en los pacientes con neuropatía de fibra mielinizada, no exista afectación simultánea de la fibra fina. Esta consideración parece menos probable ya que es bien conocido que en la mayoría de los pacientes con neuropatía de fibra mielinizada, con independencia de que asocien o no SPI, puede demostrarse la presencia de NAFF^{240,241}

En nuestro trabajo de investigación no se pudo incluir la realización de SIT ni de PSG, lo que explicaría la baja frecuencia de PLMS y PLMW en nuestros pacientes y, por tanto, la imposibilidad de analizar la presencia de PLMs en relación a la neuropatía y a la hiperalgesia. Existen evidencias de que, en relación a la neuropatía periférica, existe una integración anormal de la información sensitivo-motora a nivel medular y un incremento en la excitabilidad de la misma, lo que justifica la presencia de SPI y PLMS en estos pacientes¹²⁸. Por otro lado, los reflejos flexores espinales se encuentran, al menos parcialmente, bajo control dopaminérgico central y la L-dopa deprime tanto las aferencias inhibitorias como la facilitadoras del reflejo flexor²⁴². Por tanto, el SPI y los PLMs pueden aparecer tanto por pérdida de las eferencias inhibitorias supraespinales, que en general desinhiben los reflejos flexores espinales, como por fallo en la integración de aferencias sensitivas a nivel medular. Ambos mecanismos, como ya ha quedado justificado en la introducción, apoyan la hipótesis de la disfunción dopaminérgica en la fisiopatología del SPI⁵⁰.

5. CARACTERÍSTICAS DEL SPI NEUROPÁTICO

En nuestro estudio hemos sido más estrictos que otros autores^{33,61,199} a la hora de definir a los pacientes con SPI neuropático. En base a la presencia o no de antecedentes familiares de la enfermedad, hemos diferenciado a los pacientes con SPI y neuropatía de los pacientes con SPI neuropático. Las diferencias en los resultados obtenidos justifica la diferenciación entre ambos grupos.

La presencia de neuropatía en nuestros pacientes con SPI se asoció de forma significativa a la existencia de síntomas simultáneos en los pies y en las pantorrillas, a la diabetes, al inicio tardío de los síntomas, a la ausencia de antecedentes familiares de SPI, a la cualidad algésica de los síntomas y a la edad al inicio y en el momento del diagnóstico del SPI.

Los pacientes con SPI neuropático de nuestra serie se asociaron a la presencia de síntomas simultáneos de SPI en los pies y en las pantorrillas, al comienzo tardío de los síntomas, al género masculino, a la menor duración de los síntomas y a la edad al diagnóstico y al inicio de los síntomas.

5.1. Ausencia de antecedentes familiares

El hallazgo en nuestro estudio de que los pacientes con SPI y neuropatía tienen menor incidencia de historia familiar positiva, es similar al encontrado por otros autores. Por ejemplo, Ondo encontró sólo un 13% de antecedentes familiares de SPI en pacientes con SPI y neuropatía frente al 92% en los casos idiopáticos³³. Polidefkis observó un 20% de antecedentes familiares en pacientes con SPI y neuropatía frente al 65% en los casos idiopáticos⁶¹. Schattschneider, encontró un 23% de antecedentes familiares de SPI en los

pacientes con SPI y neuropatía y un 42% en los pacientes con SPI idiopático¹⁹⁹.

Sin embargo, ¿pueden considerarse los pacientes con antecedentes familiares de SPI y neuropatía como casos de SPI neuropático?. Los cuatro pacientes de nuestra serie con antecedentes familiares de SPI y neuropatía, presentaron un comienzo precoz de los síntomas de SPI. Además en estos pacientes, el hallazgo de neuropatía fue muy posterior al inicio de los síntomas de SPI y la duración del síndrome mucho más larga que en el resto. Por este motivo, los incluimos dentro del grupo de pacientes con SPI familiar, ya que en ellos, la neuropatía no parece guardar relación temporal con el SPI. Por tanto, hemos considerado como criterio esencial para clasificar a un paciente como SPI neuropático la ausencia de antecedentes familiares de SPI.

No obstante no debemos olvidar que también es posible que un paciente sin SPI pero con antecedentes familiares, desarrolle SPI a edad avanzada en relación a una neuropatía. Debemos prestar siempre especial atención al considerar los criterios temporales (edad de inicio y duración del SPI) además de los antecedentes familiares de la enfermedad a la hora de clasificar un paciente como SPI familiar o como SPI neuropático.

Una consideración que no es posible responder con nuestro estudio es la posible participación de la neuropatía en la intensidad de los síntomas en los pacientes con SPI familiar.

5.2. Calidad algésica de los síntomas de SPI.

Las descripciones de los síntomas de SPI son muy variados, pero pocas series recogen síntomas de SPI con calidad dolorosa⁶¹. En nuestro trabajo, la mayoría de los pacientes describen sus síntomas como dolorosos, bien en forma de disestesias o bien directamente como dolor. Es posible que esta

discrepancia pueda explicarse por la elevada presencia de neuropatía en nuestros pacientes.

La cualidad algésica de los síntomas de SPI alcanzó significación estadística con la presencia de neuropatía, pero no con el diagnóstico de SPI neuropático (aunque sí se observa una clara tendencia hacia la significación estadística con éste último); de nuevo, es posible que esta falta de asociación entre la cualidad algésica de los síntomas con el SPI neuropático pueda explicarse por el escaso número de pacientes incluidos. Por otro lado, tampoco la cualidad algésica de los síntomas se asoció de forma significativa a la hiperalgesia y, además, la presencia de hiperalgesia no se asoció a la existencia de neuropatía.

Por consiguiente, estos resultados parecen indicar que la cualidad algésica de los síntomas del SPI depende de la presencia de neuropatía (en especial de neuropatía de fibra fina como se ha defendido con anterioridad) y no de la existencia de hiperalgesia.

5.3. Síntomas simultáneos de SPI en los pies y en las pantorrillas

Una característica apenas valorada en los estudios que exploran la relación entre SPI y neuropatía, en la que no se suele incidir en el momento de la historia clínica, es la presencia de síntomas de SPI de forma simultánea en los pies y en las pantorrillas^{33,61}. Los síntomas de SPI se han descrito fundamentalmente, aunque no de forma exclusiva, en un área profunda mal definida en la cara posterior de ambas piernas⁴. En nuestra serie, todos los pacientes con síntomas de SPI en pies y pantorrillas tenían neuropatía y formaban parte además del grupo de SPI neuropático. Ninguno de los pacientes con neuropatía y SPI familiar presentaban síntomas en los pies.

Además los síntomas descritos en los pies por nuestros pacientes también se caracterizan por presentar un patrón circadiano, con predominio de los

síntomas por la noche, por su aparición durante el reposo y por el alivio que experimenta el paciente con el movimiento. Por tanto, estos síntomas en los pies no deben confundirse con síntomas de NAFF, que carecen de este patrón circadiano y que pueden empeorar, o incluso aparecer de forma exclusiva, durante el movimiento.

Es posible que algunas de las descripciones clásicas de NAFF que señalan el empeoramiento nocturno de los síntomas¹⁸⁴, expresen en realidad la presencia de SPI concomitante.

En ninguno de nuestros pacientes puede considerarse la presencia de síntomas en los pies como síntomas de aumento, puesto que ninguno había iniciado tratamiento dopaminérgico en el momento del diagnóstico. El único paciente con EP incluido en nuestro trabajo, recibía tratamiento dopaminérgico, pero no presentaba síntomas en los pies, aunque sí fue diagnosticado de neuropatía. Una vez más, la presencia de síntomas de SPI en pies y pantorrillas refuerza la idea de que el SPI puede formar parte del espectro clínico de las neuropatías.

5.4. SPI neuropático y sexo masculino

En general, existe un predominio del género femenino en el SPI⁴. También hemos encontrado una mayor frecuencia de mujeres en nuestra serie de pacientes con SPI.

La explicación para este predominio del sexo femenino en el SPI señalada por algunos autores, es la mayor frecuencia de ferropenia en las mujeres²⁶, sin olvidar la posible participación de cierta susceptibilidad genética³¹.

En nuestro subgrupo de pacientes con SPI neuropático, hemos encontrado predominio del sexo masculino, pero no hemos encontrado diferencias significativas en relación al sexo en los casos de SPI y neuropatía. No obstante

con este resultado, no podemos afirmar que la neuropatía en general predomine en los hombres o que el SPI neuropático sea más frecuente en los varones; el limitado tamaño de la muestra podría explicar que este resultado pueda deberse al simple azar. Lo que sí podemos afirmar es que un paciente varón con sintomatología de SPI tiene mayor probabilidad de ser un SPI secundario, en especial a neuropatía.

5.5. SPI y diabetes méllitus

Otra característica escasamente estudiada y apenas reseñada en los estudios sobre SPI y neuropatía es la asociación entre SPI y diabetes méllitus. O'Haree⁵⁴ exploró la presencia de SPI en pacientes con diabetes méllitus y Rutkove⁵⁵ investigó la presencia de SPI en una serie consecutiva de pacientes con neuropatía sin encontrar diferencias significativas con el grupo control. En cambio, Lopes⁵⁶ describió que el 27% de sus pacientes con diabetes tipo 2 asociaban SPI y que éste se relacionaba con la presencia de neuropatía. En nuestro estudio, uno de los resultados con mayor relevancia clínica es la fuerte asociación existente entre la presencia de diabetes tipo 2 y de neuropatía en pacientes con SPI. De echo, la existencia de diabetes es el factor predictor independiente más potente de neuropatía en nuestra serie. No obstante, al estudiar la presencia de diabetes en los pacientes con SPI neuropático, la diabetes pierde significación estadística, posiblemente debido también al limitado número de pacientes incluido (aunque se sigue observando una tendencia hacia la significación estadística). Es decir en nuestro grupo de enfermos, la diabetes es un predictor de neuropatía pero no de SPI neuropático. Por tanto, tampoco podemos afirmar a partir de los resultados de nuestro estudio, que la diabetes méllitus pueda originar SPI.

5.6. Progresión rápida de los síntomas

Parece que los pacientes con SPI y neuropatía presentan una progresión de los síntomas más rápido que los que no asocian neuropatía. A diferencia de otros estudios, en nuestra serie, no se ha valorado el tiempo hasta la progresión de los síntomas como el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el tiempo en alcanzar síntomas diarios o casi diarios^{33,61}. Esta diferencia en la metodología es debido a la dificultad que hemos encontrado a la hora de recoger de forma fiable dicha información, ya que debían obtenerse ambas fechas de forma retrospectiva. En nuestra opinión, es necesario realizar un estudio de seguimiento prospectivo en pacientes con SPI para recoger de forma fiable este dato, ya que, sobre todo en las formas secundarias, la evolución del síndrome es mucho más rápido con independencia de la etiología, y pequeñas diferencias en meses, podrían hacer variar este resultado.

Por este motivo, en nuestro estudio hemos valorado el tiempo de progresión como la duración de la enfermedad desde su inicio hasta el momento de su diagnóstico. La duración de los síntomas hasta el diagnóstico es una variable más fiable, puesto que sólo se recoge de forma retrospectiva la fecha de inicio de la enfermedad y parece, además, que para los pacientes es menos difícil recordar el momento aproximado en el que se iniciaron los síntomas. No obstante, estamos asumiendo así que el paciente es diagnosticado de SPI en cuanto sus síntomas son al menos de intensidad moderada, y sabemos por algunos estudios epidemiológicos, que en muchas ocasiones el paciente tarda en ser diagnosticado una vez que decide consultar por sus síntomas²⁷.

En nuestros pacientes con SPI neuropático, la duración de los síntomas fue significativamente menor a la del resto de los pacientes. En cambio, no se

encontró dicha asociación en los pacientes con SPI y neuropatía, posiblemente debido a que en este grupo estaban incluidos pacientes con formas de SPI familiar. No obstante, la duración de los síntomas pierde significación estadística en el grupo de SPI neuropático tras su ajuste en el análisis multivariante, con el comienzo tardío y la edad al inicio de los síntomas. Tampoco podemos conocer si existen diferencias entre la duración de los síntomas de SPI entre pacientes con SPI neuropático y pacientes con otras formas de SPI secundario.

5.7. Edad al inicio y en el momento del diagnóstico del SPI

En nuestro estudio hemos encontrado que el riesgo de presentar SPI neuropático y SPI y neuropatía es superior en los pacientes con mayor edad al inicio de los síntomas y en el momento del diagnóstico y que este riesgo se va incrementando conforme avanza la edad. Este resultado es concordante con la observación de que el SPI secundario es más frecuente en los casos de inicio tardío⁴ y que las neuropatías adquiridas son más frecuentes en pacientes de mayor edad¹⁸³.

5.8. Intensidad de los síntomas

En nuestro estudio no existen diferencias significativas en cuanto a la intensidad de los síntomas según las distintas escalas entre los pacientes con SPI primario y SPI secundario. La mayoría de los estudios que exploran la relación entre SPI y neuropatía, coinciden en afirmar que esta neuropatía es subclínica u oligosintomática^{33,61}. Es más, en el estudio de Polidefkis⁶¹ la diferencia en la puntuación en las escalas de valoración clínica de la neuropatía entre los pacientes con neuropatía y los que no la presentan es escasa.

La Escala de Intensidad de la IRLSSG sólo se asoció de forma significativa a la edad del paciente en el momento del diagnóstico, pero no a la edad al inicio

del SPI, ni a la duración de la enfermedad, ni a la presencia de neuropatía (aunque sí se observa una tendencia hacia la significación estadística con los casos de intensidad severa), ni tampoco a la existencia de hiperalgesia. Es posible que la ausencia de correlación entre la intensidad del SPI y la presencia de neuropatía e hiperalgesia sea debido al escaso número de pacientes incluidos con intensidad leve, de forma que en nuestra serie sólo se pudieron comparar los casos moderados con los severos.

5.9. Análisis Multivariante

La presencia de diabetes méllitus (que es el factor predictor independiente de neuropatía más potente encontrado en nuestro estudio), la ausencia de antecedentes familiares, el incremento de la edad al inicio del SPI y de la edad al diagnóstico y el comienzo tardío de los síntomas de SPI se asociaron de forma significativa a la presencia de neuropatía. No obstante, en el análisis multivariante, fue el comienzo tardío de los síntomas, en ausencia de diabetes, el factor que mostró una mayor significación estadística con el SPI asociado a neuropatía.

Por el contrario, en los pacientes con SPI neuropático, la edad al inicio y en el momento del diagnóstico, la menor duración de los síntomas, el comienzo tardío y el sexo masculino fueron las variables que alcanzaron significación estadística con el SPI. No obstante, al realizar análisis multivariante en el SPI neuropático, la edad al inicio del SPI fue la variable que alcanzó mayor significación estadística. De nuevo el reducido número de pacientes incluido explicaría estas diferencias, en especial en cuanto a la asociación con el sexo masculino, que es significativo en el SPI neuropático y que casi alcanza significación estadística en el grupo de pacientes con SPI asociados a neuropatía (en este grupo, tres de los cuatro casos familiares, eran mujeres).

No pudo realizarse análisis multivariante en el SPI asociado a neuropatía y en el SPI neuropático con la presencia de síntomas en pies y en pantorrillas por la imposibilidad de aplicar la regresión lineal, puesto que todos los pacientes con síntomas localizados en pies y pantorrillas eran casos de SPI neuropático y, por tanto también, de SPI asociados a neuropatía.

6. SPI COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE NEUROPATÍA

En la mayoría de nuestros pacientes con SPI neuropático, los síntomas de SPI constituyeron la manifestación clínica inicial y única de neuropatía. Es posible, por tanto, que el SPI pudiera ser el único indicador de NAFF en los casos de SPI de comienzo tardío y rápidamente progresivos y que pudiera también formar parte del espectro clínico de la NAFF conjuntamente con otros síntomas sensitivos positivos (ardor, pinchazos, calambres...).

Estos síntomas sensitivos positivos parecen estar provocados por reorganización sináptica de las astas posteriores (fenómeno de sensibilización periférica), como así lo demuestran los hallazgos en estudios animales con ratas tras daño de las fibras C y A δ ^{243,244} y, por tanto, en la aparición del SPI, como manifestación de neuropatía, también podrían participar mecanismos de sensibilización periférica.

Con nuestro estudio se confirma la necesidad de incluir dentro del protocolo de estudio del paciente con SPI tanto la realización de ENG convencional como del QST para la identificación de neuropatía de fibra mielinizada y de NAFF en estos pacientes.

7. SPI E HIPERALGESIA

7.1. Prevalencia de hiperalgesia

Otro resultado obtenido en nuestro estudio, que pensamos que es de gran interés, es la elevada prevalencia de hiperalgesia térmica en los pacientes con SPI, con independencia de la coexistencia o no de neuropatía. Sólo en tres trabajos publicados hasta el momento, se explora la relación entre hiperalgesia y SPI.

Recientemente, Stiasny-Kolster y colaboradores¹²⁵ describieron la presencia de hiperalgesia mecánica estática (mediada por la activación de receptores de umbral elevado A δ), pero no de hiperalgesia mecánica dinámica (alodinia) en pacientes con SPI. Esta hiperalgesia mejoraba e incluso desaparecía al año de tratamiento con fármacos dopaminérgicos. De esta forma, se sugería la implicación de mecanismos de sensibilización central en la aparición del SPI, por la existencia de una posible disfunción de las vías supraespinales dopaminérgicas descendentes que modulan a la baja la transmisión del dolor. En nuestro trabajo no se explora este tipo de hiperalgesia.

En el segundo trabajo, Happe y colaboradores¹⁹⁷ investigaron mediante QST (con el termoestimulador de Marstock) la afectación de la fibra fina en 22 pacientes con SPI idiopático de intensidad moderada-severa, sin obtener diferencias significativas en los umbrales de dolor por calor entre pacientes con SPI y el grupo control, aunque sí encontró umbrales significativamente superiores en pacientes sin antecedentes familiares de la enfermedad en relación a los que si los presentaban. No obstante no existen datos concluyentes sobre la presencia de hiperalgesia térmica en sus pacientes con SPI.

En el tercer y último trabajo, Schattschneider y colaboradores¹⁹⁹ investigaron mediante QST (Termotest Somedic AB, Suecia) a 22 pacientes con SPI

secundario a neuropatía y a 20 pacientes con SPI idiopático y tampoco encontraron datos de hiperalgesia térmica en relación a los grupos control.

Por tanto, nuestro trabajo es el único que, por el momento, muestra la presencia de hiperalgesia térmica en pacientes con SPI.

7.2. Variables asociadas a la hiperalgesia en el SPI.

La hiperalgesia en nuestros enfermos sólo se asoció, de forma independiente, con el género femenino y con la edad del paciente en el momento del diagnóstico, pero no, como sería lógico pensar, con la intensidad de los síntomas. Como ya se ha comentado en relación a la neuropatía, es posible que la ausencia de correlación entre la intensidad del SPI y la presencia de neuropatía e hiperalgesia en nuestros pacientes sea debido al limitado número de casos incluidos con intensidad leve, de forma que en nuestra serie sólo se pudieron comparar los casos moderados con los severos.

7.3. Fisiopatología de la hiperalgesia en el SPI.

En nuestro estudio se ha empleado como QST el Sistema Case IV. Con este método, al igual que con otros sistemas de QST, no es posible, salvo en los casos en los que coexista neuropatía, la localización exacta de la estructura que origina la hiperalgesia. Esto es debido a que la causa que provoca la percepción térmica alterada puede situarse en cualquier nivel del SNP (nervio periférico, plexopatía o radiculopatía) o del SNC, por lo que la presencia de hiperalgesia térmica (o otros tipos de hiperalgesia), por sí misma, carece de valor en el diagnóstico topográfico del SPI.

En nuestra serie de pacientes con SPI, la ausencia de relación entre la presencia de hiperalgesia y la existencia de NAFF señala a una posible disfunción de las vías centrales descendentes moduladoras de la transmisión nociceptiva¹²⁹ y, también posiblemente, de la presencia de mecanismos de

sensibilización central¹³⁶ en la génesis del SPI. No obstante tal y como sugieren algunos autores¹³⁶, parece lógico pensar que debido a la elevada prevalencia de neuropatía en pacientes con SPI encontrada en nuestro estudio, los fenómenos de sensibilización periférica puedan jugar un papel importante en la aparición del SPI neuropático. Este resultado justifica la excelente respuesta de muchos pacientes con SPI neuropático al tratamiento dopaminérgico. Al no haber realizado seguimiento mediante QST a nuestros pacientes tras haber iniciado el tratamiento, no es posible confirmar en nuestra investigación esta última observación.

Tampoco podemos conocer, por el diseño de nuestro estudio, si la hiperalgesia observada en nuestros pacientes pudiera presentar, al igual que los síntomas de SPI, un patrón circadiano, ya que la mayoría de las exploraciones se realizaron entre las 12:00 AM y las 4:00 PM. Es posible que la prevalencia de hiperalgesia fuera superior a la observada si se realizara el QST por la noche, asumiendo la presencia de una disfunción de las vías moduladoras descendentes de la transmisión nociceptiva, con un patrón circadiano similar al que presentan los síntomas de SPI así como los PLMs

En nuestros pacientes, la hiperalgesia se asoció de forma independiente al sexo femenino y a la edad del paciente en el momento del diagnóstico, observándose mayor riesgo de hiperalgesia en los pacientes de mayor edad.

Otras patologías con dolor crónico, como la fibromialgia, son también más frecuentes en las mujeres^{138,139}, pero tampoco se ha explorado adecuadamente la posible presencia de hiperalgesia en estos grupos de enfermos. En nuestra serie, por el limitado número de pacientes incluido, no ha podido confirmarse que el SPI se asocie a otros trastornos dolorosos crónicos¹⁴¹. No obstante, cuatro pacientes con SPI no neuropático diagnosticadas de fibromialgia

presentaron respuestas con hiperalgesia en el termotest. Es probable que exista un factor común de predisposición individual a la hiperalgesia en pacientes con síndromes dolorosos crónicos como la fibromialgia y otras enfermedades reumáticas y, también, en el SPI. Esta predisposición genética justificaría la asociación de varios síndromes con dolor crónico en un mismo paciente^{140,245}.

El incremento de la hiperalgesia en los pacientes de mayor edad podría explicarse por la degeneración fisiológica de las vías dopaminérgicas descendentes moduladoras de la transmisión nociceptiva conforme avanza la edad¹⁵⁶.

En resumen, los resultados obtenidos en nuestro estudio en relación a la hiperalgesia, apoyan la participación de mecanismos de sensibilización central, de disfunción de las vías supraespinales descendentes moduladoras de la transmisión nociceptiva o de los sistemas centrales de procesamiento de la información aferente somatosensitiva. Estos posibles mecanismos serían compartidos tanto por las formas de SPI primario como por las secundarias.

Es necesario realizar estudios que incluyan a un mayor número de pacientes con SPI, en especial con casos idiopáticos, y grupos controles para confirmar la presencia de hiperalgesia térmica y de posibles variables asociadas en pacientes con SPI.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos, se extraen las siguientes conclusiones:

1. El SPI de intensidad moderada y severa, se asocia de forma relevante a la presencia de neuropatía, que se detecta en el 63% de los casos.
2. En el SPI neuropático existe afectación tanto de la fibra fina como de la mielinizada con predominio de la neuropatía sensitiva de tipo axonal.
3. Por las características clínicas de los pacientes se identifica un grupo de “SPI neuropático”, que se concreta en la ausencia de antecedentes familiares de SPI, en la presencia de síntomas simultáneos de SPI en los pies y en las pantorrillas, en la presencia de manifestaciones de neuropatía, en su curso rápidamente progresivo, en su inicio tardío y en el sexo masculino.
4. La prevalencia de hiperalgesia térmica encontrada en pacientes con SPI de intensidad moderada y severa es muy elevada, en torno al 70%, con predominio del sexo femenino y en pacientes de mayor edad.
5. La hiperalgesia térmica no se asocia a la presencia de neuropatía, lo que señala la participación de las vías centrales descendentes

moduladoras de la transmisión nociceptiva y la presencia de mecanismos de sensibilización central en los síntomas del SPI.

Los resultados de nuestra investigación señalan la necesidad de incluir dentro del protocolo de estudio del paciente con SPI la búsqueda activa de neuropatía mediante estudios neurofisiológicos convencionales (ENG/EMG) y QST. Esta actitud diagnóstica es especialmente relevante en pacientes con SPI de intensidad al menos moderada y, en especial, si concurren una o varias de las características clínicas diferenciales del SPI neuropático señaladas con anterioridad.

VII. ANEXOS

Anexo I

ESCALA DE INTENSIDAD DEL SPI DE LA IRLSSG¹⁰⁰

1. En conjunto, ¿cómo calificaría las molestias en sus piernas o brazos por el SPI?
 - 4 Muy intensas
 - 3 Intensas
 - 2 Moderadas
 - 1 Leves
 - 0 Inexistentes

2. En conjunto, ¿Cómo calificaría su necesidad de moverse debido a los síntomas de su SPI?
 - 4 Muy intensas
 - 3 Intensas
 - 2 Moderadas
 - 1 Leves
 - 0 Inexistentes

3. En conjunto, ¿en qué grado se alivian sus molestias de SPI en los brazos o en las piernas al moverse?
 - 4 Ningún alivio
 - 3 Ligero alivio
 - 2 Moderado alivio
 - 1 Alivio completo o casi completo
 - 0 No hay síntomas de SPI y por tanto no procede la pregunta

4. En conjunto, ¿cómo calificaría sus problemas para dormir por los síntomas de su SPI?
- 4 Muy intensas
 - 3 Intensas
 - 2 Moderadas
 - 1 Leves
 - 0 Inexistentes
5. ¿Cómo calificaría su fatiga o somnolencia por sus síntomas de SPI?
- 4 Muy intensas
 - 3 Intensas
 - 2 Moderadas
 - 1 Leves
 - 0 Inexistentes
6. ¿Cómo calificaría en conjunto su SPI?
- 4 Muy intenso
 - 3 Intenso
 - 2 Moderadao
 - 1 Leves
 - 0 Inexistente
7. ¿Con qué frecuencia presenta síntomas de SPI?
- 4 Muy intensa (es decir, 6 ó 7 días por semana)
 - 3 Intensas (es decir, 4 ó 5 días por semana)
 - 2 Moderadas (es decir, 2 ó 3 días por semana)
 - 1 Leves (es decir, 1 día a la semana o menos)
 - 0 Nunca

8. ¿Qué gravedad tienen sus síntomas de SPI en un día normal?
- 4 Muy intensos (8 horas en un día (24 horas) o más)
 - 3 Intensos (3 a 8 horas en un día (24 horas))
 - 2 Moderados (1 a 3 horas en un día (24 horas))
 - 1 Leves (menos de 1 hora en un día (24 horas))
 - 0 No aparecen nunca
9. En conjunto, ¿qué repercusión tienen los síntomas de su SPI en su capacidad para desarrollar sus actividades cotidianas, por ejemplo, una vida familiar, doméstica, social, escolar o laboral satisfactoria?
- 4 Muy grande
 - 3 Grande
 - 2 Moderada
 - 1 Leves
 - 0 Nula
10. ¿Cómo calificaría sus alteraciones del estado de ánimo por sus síntomas de SPI, por ejemplo, enfado, depresión, tristeza, ansiedad o irritabilidad?
- 4 Muy intensas
 - 3 Intensas
 - 2 Moderadas
 - 1 Leves
 - 0 Inexistentes

Anexo II

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS NEUROPATÍAS

Traumáticas

- Agudas
- Crónicas por atrapamiento
- Por radiación
- Por frío

Infeciosas

- Lepra
- Difteria
- Virus Epstein-Barr
- VIH
- Herpes
- Mononucleosis infecciosa
- Enfermedad de Lyme (borreliosis)
- Hepatitis C
- Fiebre Q
- Mieloneuropatías tropicales

Inmunoalérgicas

- Polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria o Sd. De Guillain-Barre y sus variantes
- Polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante crónica y sus variantes
- Neuropatía motora multifocal y sus variantes

Asociadas a enfermedades sistémicas

- Diabetes méllitus
- Uremia
- Enfermedad tiroidea (fundamentalmente hipotiroidismo)
- Trastornos hepáticos
- Neoplasias y discrasias sanguíneas
- Gammapatía monoclonal
- Vasculitis y enfermedades del tejido conectivo
- Déficits vitamínicos
- Sarcoidosis
- Enfermedad pulmonar crónica
- Polineuropatía del enfermo crítico
- Porfirias

Hereditarias

Enfermedad de Fabry

Leucodistrofia metacromática

Enfermedad de Krabbe (Leucodistrofia de células Globoides)

Adrenoleucodistrofia

Enfermedad de Tangier

Enfermedad de Refsum

Abetalipoproteinemia

Tóxicas

- Metales pesados
- Tóxicos industriales
- Fármacos como ciertos citostáticos, Amiodarona...

Tumores nerviosos

- Schwannoma
- Schwannoma maligno
- Otros
- De causa desconocida

Anexo II

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO DE UNA POLINEUROPATÍA

En todos los pacientes

- Hemograma y VSG
- Glucemia
- Creatinina
- Ionograma
- Calcio y fósforo
- Creatinkinasa
- Proteinograma e inmunoglobulinas
- Análisis básico de orina
- Función hepática
- Función tiroidea
- Niveles de vitamina B12 y ácido fólico
- Perfil lipídico
- ANA
- Rx tórax
- Estudio neurofisiológico

En pacientes seleccionados

- Transcetolasa
- Vitamina E
- Crioglobulinas
- Factor reumatoide

- Serología frente borrelia y VIH
- Complemento
- Anticuerpos anti-GM1, antisulfátidos y anti-MAG
- Metales pesados en orina
- Porfirinas en orina
- TC tóraco-abdominal
- Análisis de LCR
- Búsqueda activa de neoplasias (pulmón, mama, colon, digestivo...)
- Anticuerpos paraneoplásicos
- Gammagrafía ósea
- Biopsia de nervio sural
- Biopsia cutánea, de mucosas o de panículo adiposo

Anexo II

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS NEUROPATÍAS SENSITIVAS CRÓNICAS.

Enolismo crónico

Enfermedades del tejido conectivo (fundamentalmente Síndrome de Sjögren)

Diabetes

Tóxica

- Derivados del platino
- Isoniacina
- Metronidazol

Análogos de la adenosina

- Docetaxel y paclitaxel
- Fenitoína
- Amiodarona
- Piridoxina

Hipotiroidismo

Infecciones

- VIH
- Enfermedad de Lyme

Síndromes paraneoplásicos

Gammapatías monoclonales

Sarcoidosis

Uremia

Vasculitis

Déficit de B12

Hereditarias

- Polineuropatía amiloidótica familiar
- Enfermedad de Fabry
- Enfermedad de Tangier
- Neuropatías sensitivo-motoras hereditarias
- Neuropatías sensitivo-autonómicas hereditarias
- Neuropatías asociadas a degeneraciones espinocerebelosas
- Neuropatía hereditaria con predisposición a las parálisis por presión (o neuropatía tomacular)
- Neuropatías por defectos metabólicos específicos
- Neuropatías amiloidóticas familiares (tipos I, II, III y IV)
- Porfirias

Anexo III

Electromiógrafo empleado en esta Tesis Doctoral



Anexo III

Termotest utilizado en esta Tesis Doctoral



Anexo III

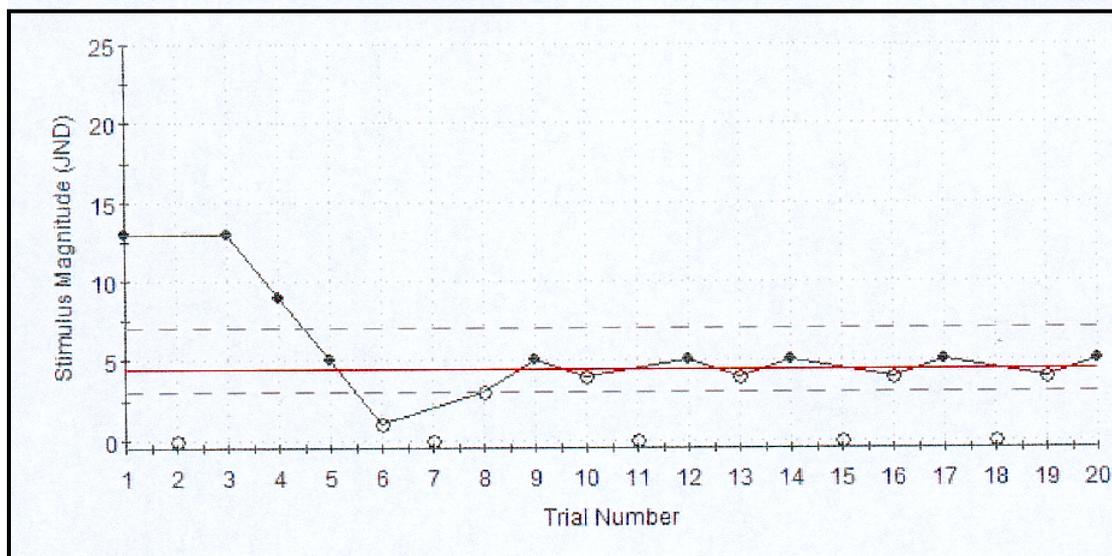
Colocación del termodo en el dorso de la mano durante el termotest



Anexo IV

Termotest (CDT): Umbral de percepción al frío dentro de límites normales

Caso 1: Mujer de 55 años

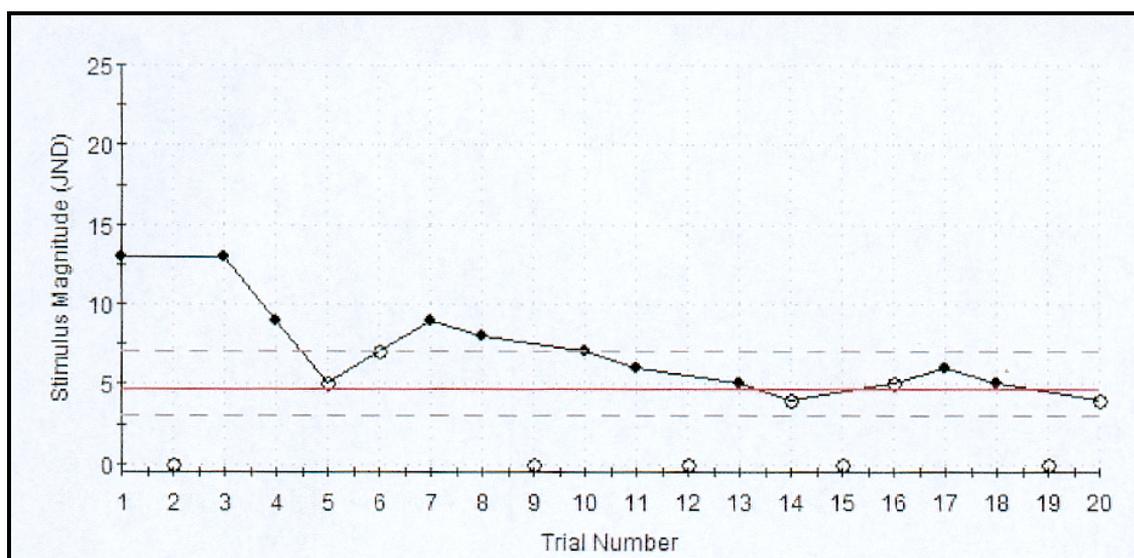


Analysis Summary

Estimated Threshold: 5 JND
 Computed Threshold: 4.5 JND
 Displacement: -0.17 °C

Percentile: 25
 Normal Deviate: -0.67
 Norm Table: Hand CDT - Jan 1999

Caso 2: Varón de 55 años



Analysis Summary

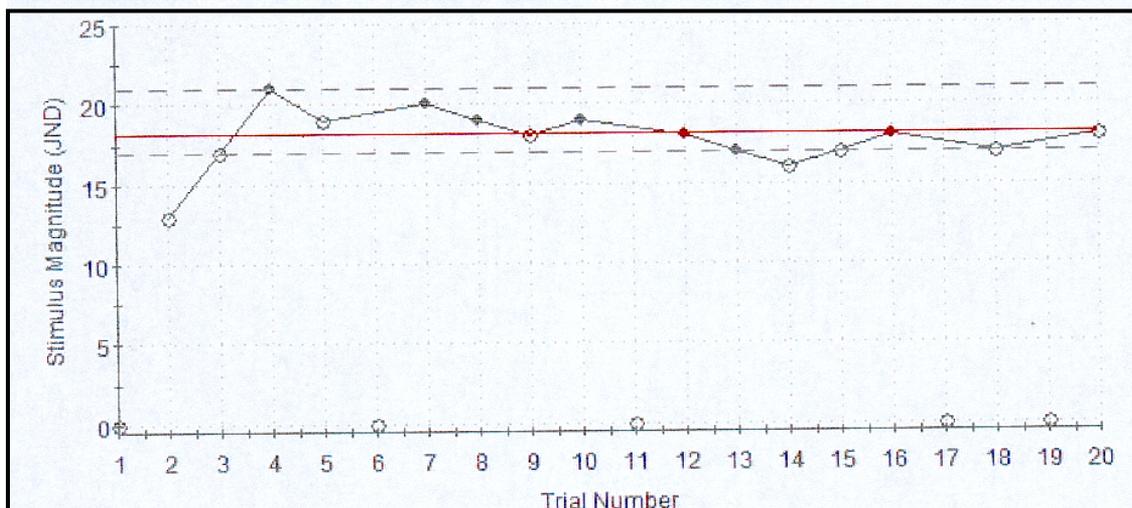
Estimated Threshold: 5 JND
 Computed Threshold: 4.7 JND
 Displacement: -0.18 °C

Percentile: 30
 Normal Deviate: -0.52
 Norm Table: Hand CDT - Jan 1999

Anexo IV

Termotest (CDT): Incremento del umbral de percepción del frío. Hipoestesia al frío

Caso 1: Mujer de 72 años

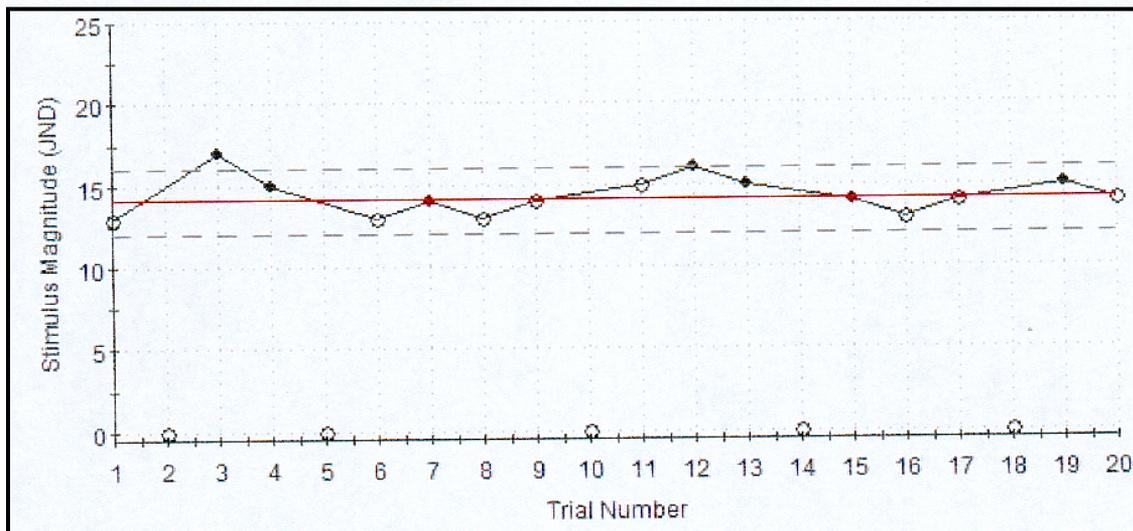


Analysis Summary

Estimated Threshold: 19 JND
Computed Threshold: 18.1 JND
Displacement: -8.79 °C

Percentile: 99
Normal Deviate: 2.33
Norm Table: Hand CDT - Jan 1999

Caso 2: Varón de 72 años



Analysis Summary

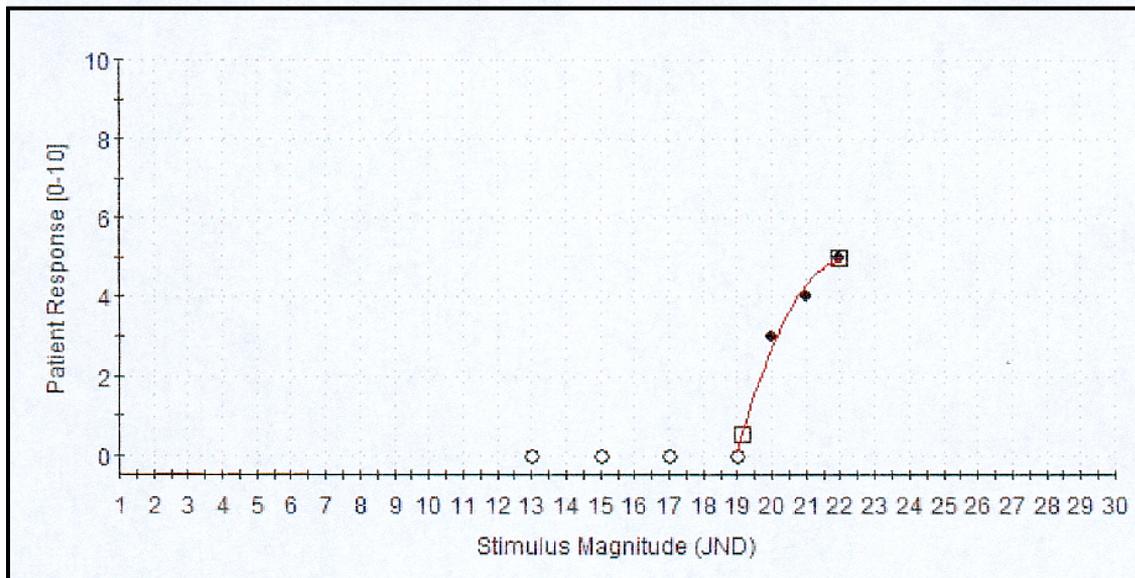
Estimated Threshold: 14 JND
Computed Threshold: 14.2 JND
Displacement: -2.80 °C

Percentile: 99
Normal Deviate: 2.33
Norm Table: Hand CDT - Jan 1999

Anexo IV

Termotest (HPT): Umbral de percepción al dolor térmico normal.

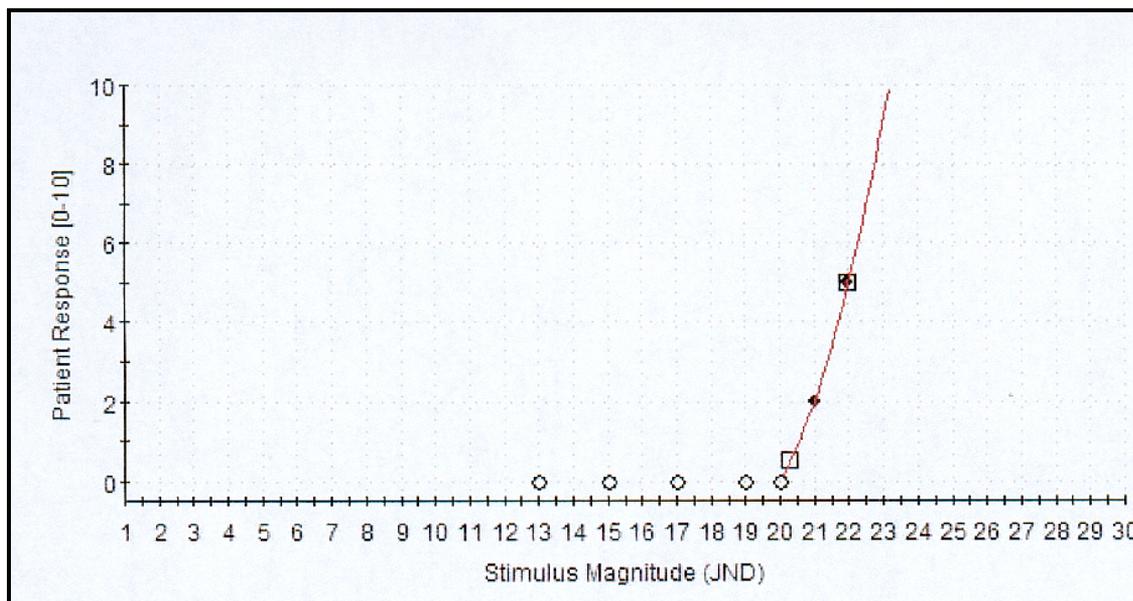
Caso 1: Mujer de 76 años.



Analysis Summary

	HP 5.0	HP 0.5	HP 5.0 - 0.5
Computed Threshold:	22.0 JND	19.1 JND	2.9 JND
Displacement:	+22.00 °C for 1.5s	+19.13 °C	
Percentile:	11	21	43
Normal Deviate:	-1.23	-0.81	-0.18

Caso 2: Varón 55 años

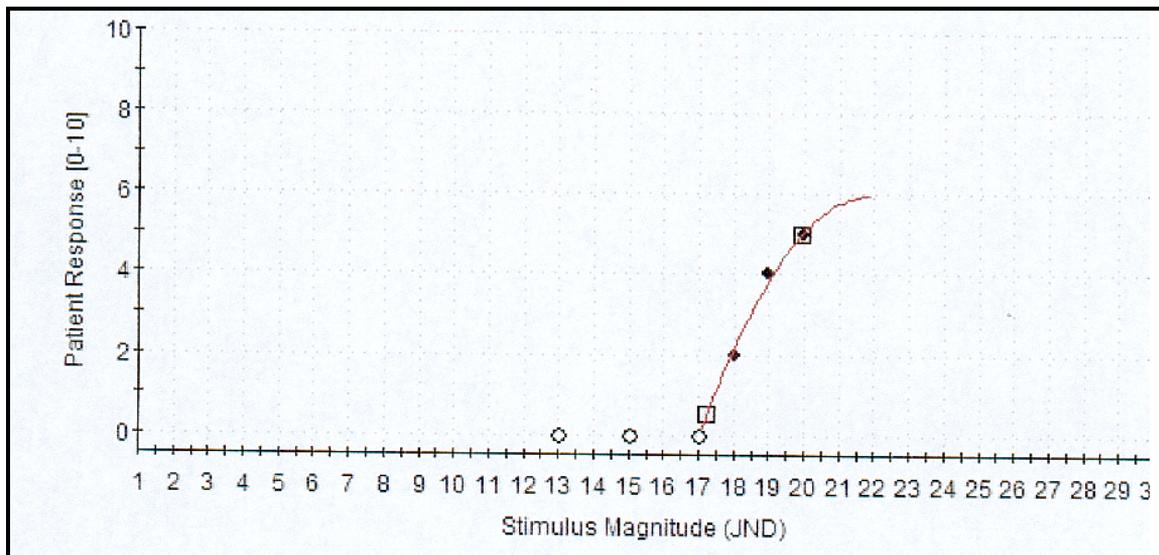


Analysis Summary

	HP 5.0	HP 0.5	HP 5.0 - 0.5
Computed Threshold:	22.0 JND	20.3 JND	1.7 JND
Displacement:	+22.00 °C for 1.5s	+20.30 °C	
Percentile:	11	50	10
Normal Deviate:	-1.23	0.00	-1.28

Anexo IV

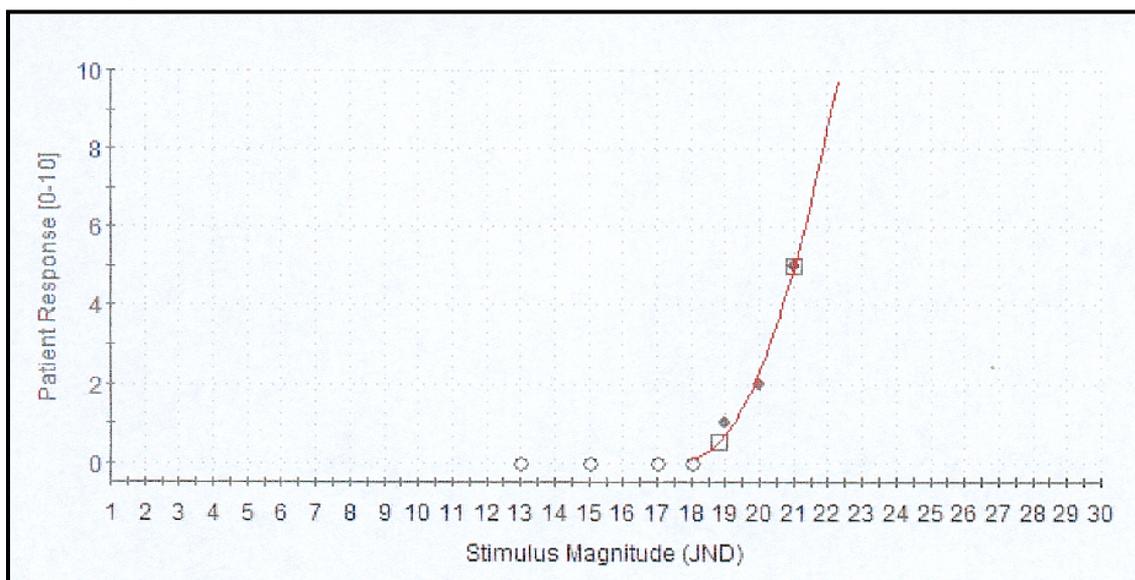
Termotest (HPT): Hiperalgnesia al dolor térmico por calor. HP5 descendido Caso 1: Mujer de 48 años



Analysis Summary

	HP 5.0	HP 0.5	HP 5.0 - 0.5
Computed Threshold:	19.9 JND	17.2 JND	2.7 JND
Displacement:	+19.95 °C	+17.23 °C	
Percentile:	1	5	36
Normal Deviate:	-2.33	-1.65	-0.36

Caso 2: Mujer de 73 años



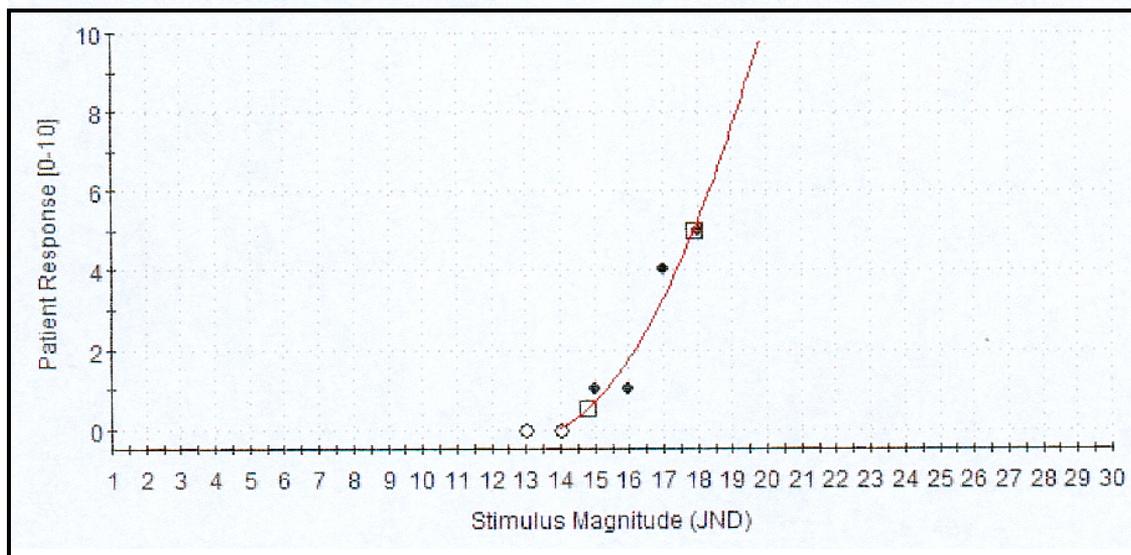
Analysis Summary

	HP 5.0	HP 0.5	HP 5.0 - 0.5
Computed Threshold:	21.0 JND	18.8 JND	2.2 JND
Displacement:	+21.03 °C for 0.0s	+18.80 °C	
Percentile:	2	16	23
Normal Deviate:	-2.05	-0.99	-0.74

Anexo IV

Termotest (HPT): Hiperalgesia al dolor térmico por calor.

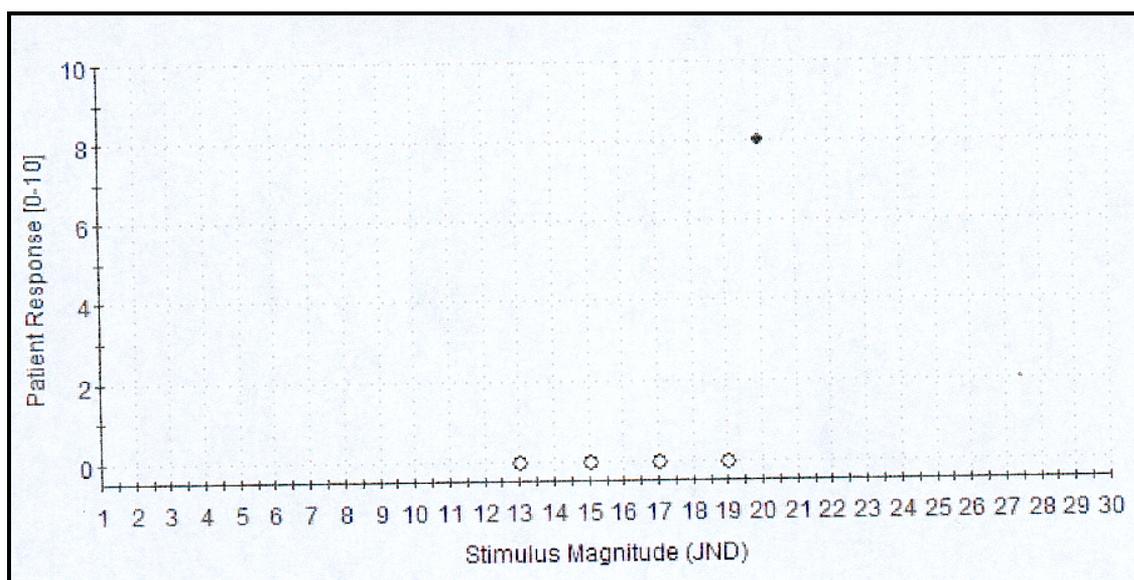
Caso 1: Mujer de 73 años. HP 5 y HP 0,5 descendidos



Analysis Summary

	HP 5.0	HP 0.5	HP 5.0 - 0.5
Computed Threshold:	17.9 JND	14.8 JND	3.1 JND
Displacement:	+17.89 °C	+14.77 °C	
Percentile:	1	1	48
Normal Deviate:	-2.33	-2.33	-0.05

Caso 2: Mujer de 72 años. HP 5 y HP 5-0,5 descendidos

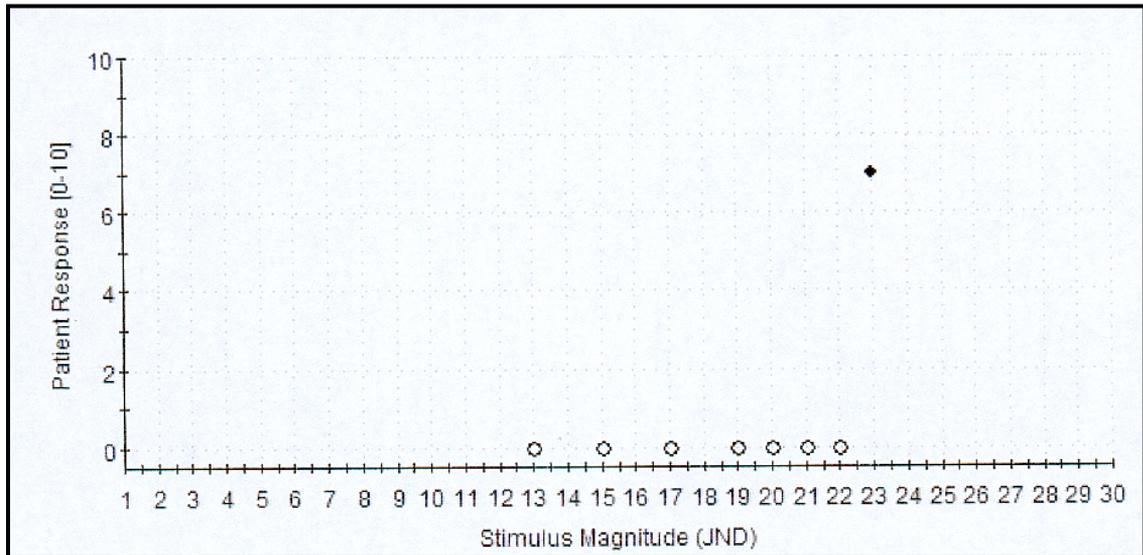


Analysis Summary

	HP 5.0	HP 0.5	HP 5.0 - 0.5
Computed Threshold:	19.6 JND	19.1 JND	0.6 JND
Displacement:	+19.63 °C	+19.06 °C	
Percentile:	1	5	1
Normal Deviate:	-2.33	-1.65	-2.33

Anexo IV

Caso 3: Mujer 82 años. HP 5-0.5 descendido

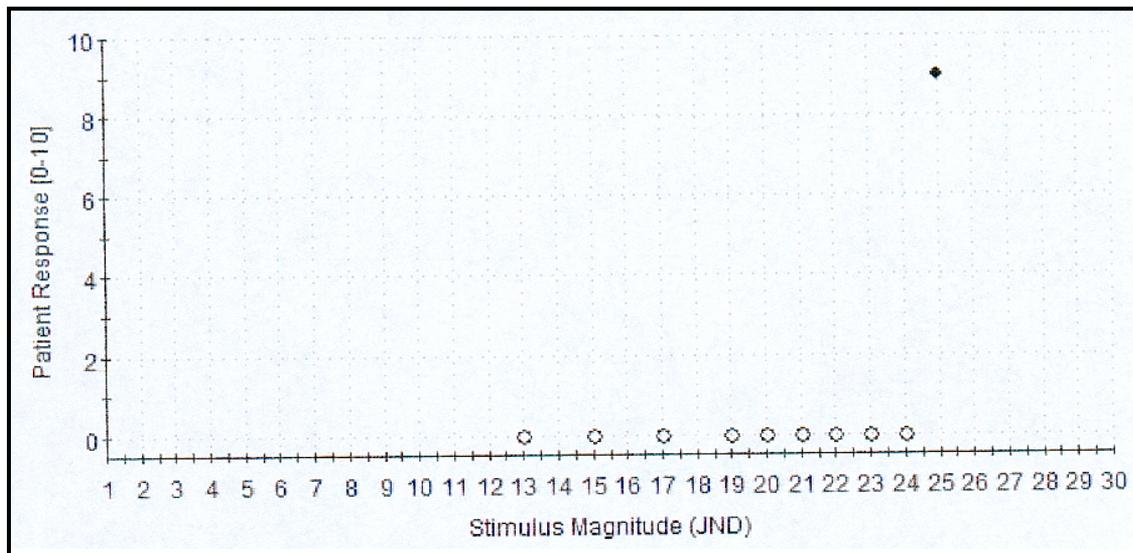


Analysis Summary

	HP 5.0	HP 0.5	HP 5.0 - 0.5
Computed Threshold:	22.7 JND	22.1 JND	0.6 JND
Displacement:	+22.71 °C for 4.0s	+22.07 °C for 1.8s	
Percentile:	28	80	1
Normal Deviate:	-0.58	0.84	-2.33

Anexo IV

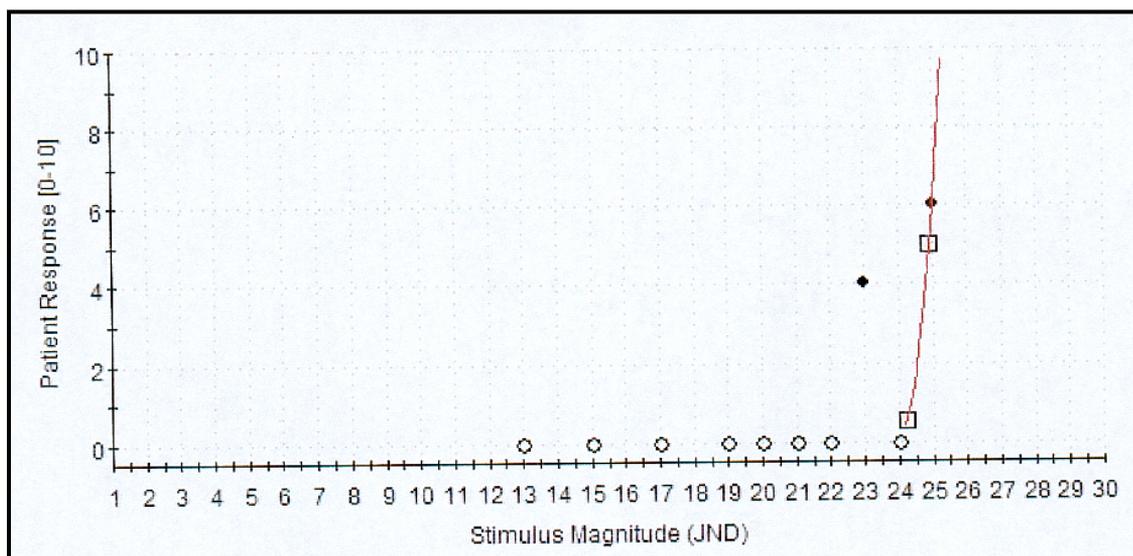
Termotest (HPT). Hiperalgesia con hipoestesia al dolor térmico por calor. Caso 1: Varón de 62 años



Analysis Summary

	HP 5.0	HP 0.5	HP 5.0 - 0.5
Computed Threshold:	24.6 JND	24.1 JND	0.5 JND
Displacement:	+24.56 °C for 10.0s	+24.06 °C for 10.0s	
Percentile:	80	99	1
Normal Deviate:	0.84	2.33	-2.33

Caso 2: Varón de 53 años



Analysis Summary

	HP 5.0	HP 0.5	HP 5.0 - 0.5
Computed Threshold:	24.9 JND	24.2 JND	0.7 JND
Displacement:	+24.90 °C for 10.0s	+24.23 °C for 10.0s	
Percentile:	84	99	1
Normal Deviate:	0.99	2.33	-2.33

Anexo V

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE NUESTROS PACIENTES CON SPI

Características demográficas

Nº paciente	Edad paciente	Edad al inicio del SPI	Sexo	Antecedentes familiares	Tipo SPI	Escala de la IRLSSG	Ferritina * (g/L)
1	62	62	Varón	No	Neuropático	32	123
2	79	79	Varón	No	Neuropático	20	66
3	72	72	Varón	No	Esporádico	20	121
4	52	52	Varón	No	Ferropenia	20	21
5	60	60	Varón	No	Neuropático	7	51
6	69	69	Mujer	No	Neuropático	29	99
7	65	64	Varón	No	Neuropático	21	42
8	51	50	Mujer	No	Neuropático	22	10
9	72	70	Mujer	No	Esporádico	26	54
10	77	76	Mujer	No	Neuropático	12	52
11	52	51	Mujer	Si	Familiar	11	69
12	62	61	Mujer	No	Esporádico	19	72
13	32	30	Varón	No	Neuropático	13	158
14	74	72	Mujer	No	Neuropático	17	77
15	63	61	Mujer	No	Ferropenia	18	24
16	66	64	Varón	No	Neuropático	29	11
17	48	46	Mujer	No	Neuropático	17	12
18	70	67	Varón	No	Neuropático	28	149
19	83	80	Varón	No	Neuropático	21	65
20	48	45	Mujer	No	Ferropenia	22	4
21	44	41	Mujer	No	Ferropenia	21	19
22	78	75	Varón	No	Neuropático	22	34
23	49	46	Mujer	No	Neuropático	27	63
24	73	70	Mujer	No	Neuropático	16	38
25	47	44	Mujer	Si	Familiar	12	27
26	53	50	Varón	No	Neuropático	23	301
27	57	53	Mujer	No	Neuropático	23	127
28	70	66	Mujer	No	Neuropático	25	51
29	62	57	Mujer	No	Neuropático	25	63

Nº paciente	Edad paciente	Edad al inicio del SPI	Sexo	Antecedentes familiares	Tipo SPI	Escala de la IRLSSG	Ferritina * (g/L)
30	74	69	Varón	No	Neuropático	19	30
31	39	34	Mujer	No	Esporádico	7	62
32	77	72	Varón	No	Neuropático	21	137
33	49	44	Mujer	Si	Familiar	13	3
34	39	35	Mujer	Si	Familiar	24	9
35	61	56	Varón	No	Ferropenia	17	25
36	71	66	Varón	No	Neuropático	26	23
37	70	65	Varón	No	Esporádico	22	73
38	80	75	Mujer	No	Neuropático	28	6
39	75	70	Varón	No	Neuropático	21	158
40	80	74	Mujer	No	Neuropático	21	13
41	76	67	Mujer	No	Esporádico	31	84
42	79	69	Mujer	No	Neuropático	26	56
43	59	49	Mujer	No	Neuropático	25	190
44	62	47	Mujer	No	Neuropático	23	19
45	39	24	Mujer	Si	Familiar	17	62
46	45	30	Mujer	Si	Familiar	21	11
47	53	37	Mujer	Si	Familiar	21	53
48	30	14	Mujer	No	Esporádico	18	60
49	56	25	Varón	Si	Familiar	28	10
50	51	15	Mujer	Si	Familiar	18	60
51	70	20	Mujer	Si	Familiar	24	99
52	74	20	Mujer	Si	Familiar	25	136
53	76	20	Mujer	Si	Familiar	23	4

*Ferritina en sangre en el momento del diagnóstico

Anexo V

Relación de síntomas neuropáticos¹

Nº paciente	Clínica neuropatía	Hipoestésias	Parestesias	Dolor	Disestesias	Alodinia	Ataxia
1	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
2	Si	No	Si	Si	Si	No	No
3	No
4	No
5	Si	No	Si	Si	Si	No	No
6	No
7	No
8	No
9	No
10	Si	No	No	No	No	No	Si
11	No
12	No
13	No
14	No
15	No
16	No
17	No
18	No
19	Si	No	Si	No	Si	No	No
20	No
21	No
22	No
23	No
24	Si	No	No	No	Si	No	No
25	No
26	No
27	No
28	Si	No	Si	No	Si	No	No
29	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si
30	No

Nº paciente	Clínica neuropatía	Hipoestésias	Parestésias	Dolor	Disestésias	Alodinia	Ataxia
31	No
32	No
33	No
34	No
35	No
36	No
37	No
38	Si	No	No	No	No	No	Si
39	Si	No	Si	No	No	No	No
40	No
41	No
42	Si	No	No	Si	Si	No	Si
43	No
44	Si	No	No	Si	Si	No	No
45	No
46	No
47	No
48	No
49	No
50	No
51	Si	No	Si	Si	Si	No	No
52	No
53	No

¹Sólo se detallan los síntomas neuropáticos

Anexo V

Hallazgos en la exploración neurológica periférica¹

Nº paciente	Exploración neurológica	Balance muscular	S. táctil superficial	Sensibilidad posicional	Sensibilidad vibratoria	Reflejos aquileos	Reflejos de estiramiento muscular
1	Patológica	Patológico	Patológica	Patológica	Patológica	Ausentes	Arreflexia generalizada
2	Normal	Ausentes	Normal
3	Normal	Ausentes	Normal
4	Normal	Presentes	Normal
5	Normal	Ausentes	Arreflexia MMII/MMSS normal
6	Normal	Presentes	Normal
7	Normal	Ausentes	Normal
8	Normal	Presentes	Normal
9	Normal	Ausentes	Arreflexia MMII/MMSS normal
10	Patológica	Normal	Normal	Patológica	Patológica	Ausentes	Hiporreflexia MMII/MMSS normal
11	Normal	Presentes	Normal
12	Normal	Ausentes	Normal
13	Normal	Presentes	Normal
14	Normal	Presentes	Normal
15	Normal	Presentes	Normal
16	Normal	Ausentes	Normal
17	Normal	Presentes	Normal
18	Normal	Ausentes	Normal
19	Normal	Ausentes	Hiporreflexia MMII/MMSS normal
20	Normal	Presentes	Normal
21	Normal	Presentes	Normal
22	Normal	Ausentes	Arreflexia MMII/MMSS normal
23	Normal	Presentes	Normal
24	Normal	Ausentes	Normal
25	Normal	Presentes	Normal
26	Normal	Presentes	Normal
27	Patológica	Normal	Normal	Normal	Patológica	Ausentes	Normal

Nº paciente	Exploración neurológica	Balance muscular	S. táctil superficial	Sensibilidad posicional	Sensibilidad vibratoria	Reflejos aquileos	Reflejos de estiramiento muscular
28	Patológica	Patológico	Patológica	Patológica	Patológica	Ausentes	Arreflexia MMII/MMSS normal
29	Normal	Ausentes	Arreflexia MMII/MMSS normal
30	Normal	Ausentes	Normal
31	Normal	Presentes	Normal
32	Normal	Ausentes	Normal
33	Normal	Presentes	Normal
34	Normal	Presentes	Normal
35	Normal	Presentes	Normal
36	Normal	Ausentes	Normal
37	Normal	Presentes	Normal
38	Patológica	Normal	Patológica	Patológica	Patológica	Ausentes	Hiporreflexia generalizada
39	Patológica	Patológico	Patológica	Patológica	Patológica	Ausentes	Hiporreflexia generalizada
40	Normal	Ausentes	Normal
41	Normal	Ausentes	Normal
42	Patológica	Normal	Normal	Patológica	Patológica	Ausentes	Normal
43	Patológica	Patológico	Normal	Normal	Normal	Ausentes	Normal
44	Normal	Ausentes	Hiporreflexia generalizada
45	Normal	Presentes	Normal
46	Normal	Presentes	Normal
47	Normal	Presentes	Normal
48	Normal	Presentes	Normal
49	Normal	Presentes	Normal
50	Normal	Presentes	Normal
51	Normal	Ausentes	Normal
52	Normal	Ausentes	Normal
53	Normal	Presentes	Normal

¹Sólo se detallan los hallazgos patológicos

Anexo VI

DATOS DE LOS ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

Valores de conducción nerviosa del nervio cubital izquierdo

Nº Paciente	LMD (mseg)	AMP PEM (mV)	VCS (m/seg)	AMP PES (µV)	Dispersión temporal PES	Latencia onda F (mseg)	Persistencia onda F (%)	F ratio
1	3,1	4,7	51,5	5	Si	26,9	20	3,67
2	2,8	14	48,3	3,8	No	30	100	4,67
3	2,8	12,9	57,7	10	No	.	.	.
4	3,3	14	53,6	12	No	29,8	100	3,9
5	3,2	9	51,9	2,6	No	19	100	3
6
7	2,8	10,7	56,8	16	No	24,2	100	4,14
8	2,8	11	61,2	13	No	25	80	3,13
9
10	2,8	11,8	3,8	1,1	No	25,3	100	4,5
11
12
13	2,7	15	53	12	No	.	.	.
14
15	3	.	66	11	No	.	.	.
16
17	2,8	18	.	66,7	No	12	.	.
18
19	3	11	55	8,4	No	33	100	4,8
20
21
22	3,2	9,6	42,6	0,9	No	33	100	4,39
23	3	13,5	53,3	16	No	.	.	.

Nº Paciente	LMD (mseg)	AMP PEM (mV)	VCS (m/seg)	AMP PES (µV)	Dispersión temporal PES	Latencia onda F (mseg)	Persistencia onda F (%)	F ratio
24	3	6	56	16	No	.	.	.
25
26	4,5	50	65,9	7,4	No	.	.	.
27	2,5	10	56	8,9	No	26,7	80	4,64
28	3	7,3	48,1	6,4	No	28,8	90	4,46
29
30
31	3,1	16	55,4	38	No	25,8	80	3,8
32
33
34	2	20,1	65	44	No	.	.	.
35
36	3	10,1	35,7	7,8	No	25,3	60	3,55
37
38	3,1	15	32,1	2,5	No	26,7	70	4
39	3,2	6,8	47	7,5	No	.	.	.
40	2,8	10,7	60	22	No	.	.	.
41
42	3,2	13,2	31,7	3,6	No	25,8	100	3,5
43	2,7	12,7	53,7	19	No	.	.	.
44	3,2	13,6	48,1	6,5	No	.	.	.
45
46	3,2	12	55	22	No	27,5	100	4,59
47
48
49	3,8	11,6	50	3,2	No	29,7	80	3,6
50
51
52
53

Anexo VI

Valores de conducción nerviosa del nervio tibial izquierdo

Nº Paciente	LMD (mseg)	AMP PEM (mV)	VCS (m/seg)	Amp PES (µV)	Dispersión temporal PES	Latencia onda F (mseg)	Persistencia onda F (%)	F ratio
1	6,9	5,53	.	.	.Si	36,7	20	2,08
2	4,2	17,6	.	.	.	52,7	80	5,58
3	4,5	6,1	40	0,4	No	58	100	5,97
4	4,4	29	47,8	0,4	No	57,3	100	5,89
5	5,1	10	45,9	0,7	Si	55	70	5,5
6	5,2	20	38	1,9	No	50,6	70	4,26
7	6,8	8,8	41,2	0,8	Si	53	100	3,5
8	4,5	6,5	.	.	.	47,1	100	4,3
9	5	17,2	40,8	0,8	No	46,8	100	5,2
10	4,2	4,7	.	.	.	49,2	100	4,22
11	3,8	16,6	47,5	1,4	No	44	100	5,15
12	3,9	8	39,2	0,4	No	49,3	100	5,5
13	3,5	17,7	.	.	.	51	100	6,44
14	3,3	12	41,3	0,4	No	43,8	100	5,44
15	4,5	16,7	40	2	No	41	80	4,9
16	4,3	6,1	36,7	2,11	No	.	.	.
17	3,5	20	41,9	2	No	55	100	4,9
18	3,5	14,9	.	.	.	42,3	100	5,4
19	6,3	6	30,7	0,1	Si	63	50	4,12
20	3,4	7	42,9	0,9	No	45,3	100	5,32
21	3,8	23,9	44,4	2,5	No	48,1	100	6,04
22	6	1,7	.	.	.	64,6	100	4,2
23	3,8	31,6	43,9	2,3	No	41,3	100	6
24	5,2	12	36,3	0,1	Si	51	60	4,4

Nº Paciente	LMD (mseg)	AMP PEM (mV)	VCS (m/seg)	Amp PES (μ V)	Dispersión temporal PES	Latencia onda F (mseg)	Persistencia onda F (%)	F ratio
25	4	15	36,3	2,7	No	44,2	100	4,9
26	4,6	15	51	0,4	No	52,6	100	5,9
27	6,7	7	31	0,4	Si	50,2	50	3,17
28	9,2	0,3	25	0,3	Si	.	0	.
29	3,7	15	30	0,2	Si	47	100	6,22
30	5	14,6	.	.	.	51,2	100	4,5
31	4,6	30	40	6,6	No	43	100	5
32	4,2	16,7	43,4	1,1	No	44	100	5,01
33	3,5	22,6	45,5	1,3	No	48,6	100	6,3
34	3,2	30,6	38,1	1	No	44,1	100	6,21
35	3,9	12,7	42,3	1	No	44	100	5,01
36	7	2,5	31,2	0,5	Si	65,8	90	4,12
37	5,2	17,7	41,8	0,8	No	54,9	100	5,76
38	6,1	5,5	23,6	0,4	Si	49,8	100	4
39	6,3	0,71	23,6	0,5	Si	.	0	.
40	5	10	38,3	0,6	No	52,3	100	4,63
41	4	10	48	0,2	No	47,2	90	5,27
42	4,8	9,5	.	.	.	48,2	100	4,31
43	5,2	11,2	35	1,6	No	.	.	.
44	4,2	5,3	.	.	.	47,8	90	5
45	4,6	28	42	0,7	No	46,6	90	4,8
46	4,7	12	36,3	1,2	Si	45	40	4,6
47	4	11,1	.	.	.	49,5	100	4,9
48	4,4	20	41,1	1,1	No	41,5	100	5,9
49	4,5	5,3	47	0,6	No	55,5	100	5,8
50	3,7	16,2	65,1	0,2	No	.	.	.
51	5,8	5,3	37,7	1,2	No	52,4	100	3,51
52	4,6	13	39	2	No	52,8	100	5,6
53	3	9,7	.	.	.	48	100	5,85

Anexo VI

Valores de conducción nerviosa del nervio tibial derecho

Nº Paciente	LMD (mseg)	Amp PEM (mV)	VCS (m/seg)	Amp PES (µV)	Dispersión temporal PES	Latencia onda F (mseg)	Persistencia onda F (%)	F ratio
1	6,8	6,8	.	.	.	40	30	2,36
2	4,6	15,3	.	.	.	51	90	4,93
3	4,2	8,8	50	0,6	2	58,8	100	5,05
4	3,2	22	47,8	0,5	1	55,8	100	6
5	4,7	6	42,4	1,4	2	56,8	60	5,4
6	5,2	25	32,3	2	2	54,3	90	4,9
7	5,8	8,8	23,9	0,2	2	51	100	3,8
8	4,2	10,9	.	.	.	51,6	90	5,12
9	3,5	9,8	48,6	2,8	1	42,2	100	5,74
10	3,2	10,7	.	.	.	46,6	100	6,2
11	3,8	7,9	40,9	0,5	1	43,3	100	5,06
12	4	5,5	43,5	0,4	1	46,6	100	5,8
13	4,2	20,4	.	.	.	48,6	100	5,76
14	3	8	30,6	2,1	1	44,6	90	6,3
15
16	4,5	6,3	38	1,1	1	.	.	.
17
18	3,5	8,5	.	.	.	44,1	100	5,65
19	5,6	12	40,7	0,1	2	64,2	40	5,46
20	3,9	7	48,8	1	1	41,6	100	5,47
21	4	8	44,4	1,2	1	45,8	100	4,93
22	5	0,3
23	3,8	23,6	46,2	0,4	1	42,1	100	6
24	4,5	18	38,5	0,3	1	50,8	60	5,29

Nº Paciente	LMD (mseg)	Amp PEM (mV)	VCS (m/seg)	Amp PES (µV)	Dispersión temporal PES	Latencia onda F (mseg)	Persistencia onda F (%)	F ratio
25	3,8	16,5	36,3	1,8	1	44,8	100	5,57
26	4	18	43,8	0,4	2	46,3	100	5,46
27	5,8	7,5	31,5	0,5	2	50	80	3,72
28	6,1	0,5	31,1	0,5	2	62,3	80	4,52
29	5,6	19	31	0,3	2	47	100	4,73
30	5,4	8,7	.	.	.	51,4	100	4,16
31	4,1	15	40	2,1	1	46,3	90	5,9
32	3,5	29,4	42,2	2,8	1	41,8	100	4,86
33	3,8	20,2	42,1	1,6	1	49,9	100	6,48
34	3,5	30,6	34	1	1	44,5	100	5,71
35	12,7	3,8	.	.	.	46,7	100	5,5
36	7	0,6	21,4	0,3	2	68,3	30	4,3
37	4,2	15	45,1	0,6	1	55,9	100	6,03
38	11,8	6	26,5	0,7	2	53,3	60	2,3
39	5	0,38	18,3	0,5	2	63	40	5,7
40	5,2	10	40,6	0,3	2	50,8	100	4,48
41	4,2	15	41,9	0,2	1	47,2	100	5
42	4,2	5,3	.	.	.	49,1	100	5,82
43
44	4	14,8	.	.	.	49,3	100	5,69
45	4,3	30	38,8	3	1	46	80	5,42
46	4,8	10	38,6	1,2	1	47,2	80	4,41
47	5	11,5	.	.	.	43,8	100	5,4
48	4,2	18	43	5,5	1	43,6	100	4,9
49	4,8	7,6	42,7	1,1	1	53	80	4,9
50
51	4,9	12,7	37,2	1,5	1	54,6	100	5
52	4,5	18	38	3	1	56	100	5,8
53	3,5	14,6	.	.	.	47,6	100	6,15

Anexo VI

Valores de conducción sensitiva de ambos nervios surales

Nº Paciente	VCS sural izquierdo (m/seg)	AMP sural izquierdo (µV)	Dispersión sural izquierdo	VCS sural derecho (m/seg)	AMP sural derecho (µV)	Dispersión sural derecho
1
2	39,5	2	No	41,5	1	No
3	43,2	2,5	No	52,6	4	No
4	42	5	No	46	9	No
5	33,3	0,9	Si	54,1	4	Si
6	46,2	4	No	43,6	3,3	No
7	27,1	3,1	Si	22,6	8,2	No
8	35,3	0,4	No	51,6	2,8	No
9	46,1	3,8	No	46,3	4,5	No
10	46,7	1,5	No	53,4	1,4	No
11	50	7,5	No	53,1	11	No
12	59,1	4,8	No	56	7,1	No
13	55	4,6	No	60	4,8	No
14	50,6	4	No	48,6	1,1	No
15	53,1	3,8	No	58,9	6,8	No
16	51,4	0,7	No	55,2	2,5	No
17	50	21	No	56,3	13	No
18	41,9	3,4	No	46,8	8,7	No
19	45,9	1,8	No	39,6	2,4	Si
20	55	5	No	60,7	7,7	No
21	57,1	16	No	55,6	13	No
22	31	0,1	No	39	1,5	No
23	60	7,9	No	56	5,1	No
24	47,1	3,4	No	45,9	2,6	No

Nº Paciente	VCS sural izquierdo (m/seg)	AMP sural izquierdo (μ V)	Dispersión sural izquierdo	VCS sural derecho (m/seg)	AMP sural derecho (μ V)	Dispersión sural derecho
25	58,1	16	No	48,5	11	No
26	47,6	1,3	No	54,3	2,3	No
27	43,3	3	No	53,1	3,1	No
28	50	0,6	No	48,9	0,9	No
29	48,8	6,5	No	41	3,5	No
30	46,7	4,8	No	47,2	3,6	No
31	52,7	6,8	No	53,6	4,7	No
32	56,3	5,1	No	56	2,9	No
33	62,5	6,3	No	65,4	12	No
34	54,2	6	No	51,6	10	No
35	56,3	13	No	53,8	3,2	No
36	32,8	0,3	No	45,8	0,6	No
37	42,6	3,1	No	52,5	3,2	No
38	28,6	0,9	Si	26,9	1,5	Si
39	27	2	Si	28,3	1,9	Si
40	52,6	2,2	No	55,9	1,3	No
41	48,5	4,9	No	45,5	5,1	No
42	28,4	0,3	Si	25,8	0,6	Si
43	49	6	No	47,2	7,1	No
44	50	2,2	No	51,5	4,2	No
45	60	10	No	54	9,3	No
46	50,1	6,9	No	48,5	1,4	No
47	55,3	9,9	No	52,8	8,6	No
48	48,6	5	No	49,2	5	No
49	58,1	1,1	No	66,7	1,6	No
50
51	41,8	7,1	No	47,6	5	No
52
53	52,8	5	No	48,6	4,3	No

Anexo VI

Valores de conducción sensitiva de ambos nervios peroneos superficiales

Nº Paciente	VCS peroneo izquierdo (m/seg)	AMP PES izquierdo (µV)	Dispersión PES izquierdo	VCS peroneo derecho (m/seg)	AMP PES derecho (µV)	Dispersión PES derecho
1	35,3	3	No	33,6	1,9	No
2	.	.	.	42,9	2,3	No
3
4
5
6
7
8	40,9	1,8	No	46,9	4,5	No
9
10	43,2	0,9	No	48,6	1,6	No
11
12
13	44,3	4,2	No	47,6	4,9	No
14
15
16
17
18
19
20
21
22	39,7	0,8	No	36,7	4,3	No

Nº Paciente	VCS peroneo izquierdo (m/seg)	AMP PES izquierdo (μ V)	Dispersión PES izquierdo	VCS peroneo derecho (m/seg)	AMP PES derecho (μ V)	Dispersión PES derecho
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42	21,2	0,3	No	24,5	0,7	No
43
44	41,7	4,2	No	53,8	4,3	No
45
46
47
48
49
50
51
52
53	41,7	2,2	No	45,9	6,4	No

Anexo VI

Resultados del termotest y de las RSC. Pacientes con NFM, con NAFF y con hiperalgesia.

Nº Paciente	NFM ¹	NAFF ²	Percentil Sensibilidad frío mano dcha	Percentil sensibilidad frío mano izda	RSC ³	Hiperalgesia	HP 0,5 Dcha	HP 5 Dcha	HP 5-0,5 Dcha	HP 0,5 Izda	HP 5 Izda	HP 5-0,5 izda
1	Si	¿?	No realizado	No realizado	No realizado	Desconocida						.
2	Si	Si	42	36	Ausentes	Si	2	8	1	1	14	2
3	No	No	90	77	Presentes	Si	2	16	23	11	50	10
4	No	No	41	79	No realizado	No	92	46	86	14	42	15
5	Si	No	56	56	Presentes	No	41	8	90	27	32	35
6	Si	Si	99	99	Presentes	Si	1	21	1	1	4	6
7	Si	No	85	94	Presentes	No	50	48	51	64	73	40
8	Si	Si	27	78	Presentes	Si	1	1	70	1	1	70
9	No	No	32	43	Presentes	Si	1	1	48	2	16	23
10	Si	Si	97	90	No realizado	Si	1	11	13	1	2	12
11	No	Si	99	98	Ausentes MMII	Si	33	88	2	11	67	2
12	No	No	33	45	Presentes	Si	5	2	1	1	1	66
13	Si	Si	99	99	Presentes	No	18	42	20	36	48	40
14	Si	¿?	No realizado	No realizado	Presentes	Desconocida
15	No	No	66	38	Presentes	Si	7	25	14	1	1	35
16	Si	Si	99	99	Ausentes MMII	Si	1	1	99	1	21	1
17	No	Si	98	98	Presentes	Si	3	40	4	14	38	18
18	No	Si	5	29	Ausentes MMII	Si	1	3	33	1	1	97
19	Si	¿?	No realizado	No realizado	No realizado	Desconocida
20	No	¿?	No realizado	No realizado	Presentes	Desconocida
21	No	No	42	49	Presentes	Si	1	1	44	1	12	4

Nº Paciente	NFM ¹	NAFF ²	Percentil Sensibilidad frío mano dcha	Percentil sensibilidad frío mano izda	RSC ³	Hiperalgesia	HP 0,5 Dcha	HP 5 Dcha	HP 5-0,5 Dcha	HP 0,5 Izda	HP 5 Izda	HP 5-0,5 izda
22	Si	Si	99	99	Ausentes	No	36	60	23	5	43	7
23	No	Si	98	99	Presentes	No	72	91	17	86	99	2
24	Si	Si	74	97	Presentes	Si	2	40	2	1	6	40
25	No	No	7	52	Presentes	Si	1	12	4	25	67	14
26	Si	Si	88	97	Presentes	Si	1	21	1	2	40	1
27	Si	Si	93	99	Presentes	Si	18	49	17	2	40	2
28	Si	Si	99	97	Ausentes MMII	Si	2	18	4	45	46	48
29	Si	Si	43	59	Presentes	Si	1	8	4	1	8	1
30	No	Si	74	77	Ausentes MMII	No	99	99	99	63	3	98
31	No	No	7	9	Presentes	No	22	83	4	24	73	10
32	No	Si	93	98	Ausentes MMII	Si	1	5	8	1	3	35
33	No	No	32	70	Presentes	No	45	4	93	55	79	30
34	No	No	63	38	Presentes	No	23	55	31	18	36	42
35	No	No	69	20	Presentes	No	5	40	8	5	40	8
36	Si	Si	99	99	Ausentes	Si	2	40	2	2	40	2
37	No	No	56	77	Presentes	No	10	23	43	8	54	23
38	Si	Si	No realizado	No realizado	Presentes	Si	28	80	1	5	43	7
39	Si	Si	97	97	Ausentes MMII	Si	59	97	1	77	97	4
40	Si	Si	96	82	Presentes	Si	9	25	29	10	3	71
41	No	No	56	88	Presentes	Si	2	48	1	24	40	29
42	Si	Si	99	99	Ausentes MMII	Si	31	89	1	23	87	1
43	No	Si	92	97	Ausentes MMII	Si	1	1	92	1	21	8
44	Si	Si	92	63	Presentes	Si	33	14	82	1	1	88
45	No	No	45	87	No realizado	Si	2	25	12	1	1	48
46	Si	Si	99	92	Ausentes	No	27	25	54	42	36	63
47	No	No	22	66	Presentes	No	8	51	8	10	33	28
48	No	No	40	40	Presentes	Si	2	2	93	7	1	96
49	Si	Si	97	99	Presentes	No	21	56	14	11	50	10
50	No	No	77	96	Presentes	Si	1	15	8	1	13	10
51	No	Si	42	68	Presentes	Si	1	2	75	98	94	50
52	No	¿?	No realizado	No realizado	Presentes	Si	11	21	43	1	1	46
53	No	No	23	23	Presentes	Si	1	15	1	1	4	1

1 NFM: Neuropatía de fibra mielinizada. 2 NAFF: Neuropatía de fibra fina. 3

RSC: Respuestas Simpático-Cutáneas

Anexo VI

Tipo, intensidad y etiología de la neuropatía en nuestros pacientes

Nº paciente	NAFF ¹	NFM ²	EMG	Tipo neuropatía	Intensidad MMII ³	Intensidad MMSS ⁴	Etiología neuropatía
1	¿?	Si	Denervación aguda	Sensitivo-motora mixta	Muy severa	Muy severa	Guillain-Barre
2	Si	Si	Denervación crónica	Sensitiva mixta con predominio axonal	Leve	Leve	Gammapatía monoclonal
3	No	No	No realizado
4	No	No	No realizado
5	No	Si	Normal	Sensitiva axonal	Leve	Leve	Idiopático
6	Si	Si	Normal	Sensitiva desmielinizante	Subclínica	Normal	Diabetes
7	No	Si	Denervación crónica	Sensitivo-motora mixta	Moderada	Normal	Hipotiroidismo
8	Si	Si	No realizado	Sensitiva mixta con predominio axonal	Leve	Normal	Idiopático
9	No	No	Denervación crónica
10	Si	Si	No realizado	Sensitiva axonal	Severa	Leve	Tóxica por taxanos
11	Si	No	Denervación crónica	.	.	.	Idiopático
12	No	No	Denervación crónica
13	Si	Si	Normal	Sensitiva axonal	Subclínica	Normal	Idiopático
14	¿?	Si	No realizado	Sensitiva mixta con predominio axonal	Subclínica	Normal	Idiopático
15	No	No	Denervación crónica
16	Si	Si	Normal	Sensitiva axonal	Subclínica	Normal	Diabetes
17	Si	No	Normal	.	.	.	Amiloidosis
18	Si	No	No realizado	.	.	.	Idiopático
19	¿?	Si	Normal	Sensitivo-motora mixta con predominio sensitivo axonal	Leve	Normal	Diabetes
20	¿?	No	Normal
21	No	No	Normal
22	Si	Si	Denervación crónica	Sensitiva mixta con predominio axonal	Severa	Leve	Diabetes
23	Si	No	No realizado	.	.	.	Sarcoidosis
24	Si	Si	Normal	Sensitiva axonal	Subclínica	Normal	Diabetes

Nº paciente	NAFF ¹	NFM ²	EMG	Tipo neuropatía	Intensidad MMII ³	Intensidad MMSS ⁴	Etiología neuropatía
25	No	No	No realizado
26	Si	Si	No realizado	Sensitiva axonal	Leve	Normal	Idiopático
27	Si	Si	Denervación crónica	Sensitivo-motora mixta	Moderada	Normal	Idiopático
28	Si	Si	Denervación aguda	Sensitivo-motora mixta	Muy severa	Normal	Diabetes
29	Si	Si	Normal	Sensitiva mixta con predominio axonal	Leve	Normal	Síndrome de Sjögren
30	Si	No	Denervación crónica	.	.	.	Idiopático
31	No	No	No realizado
32	Si	No	No realizado	.	.	.	Déficit B12
33	No	No	Normal
34	No	No	No realizado
35	No	No	No realizado
36	Si	Si	Denervación crónica	Sensitiva mixta con predominio axonal	Moderada	Leve	Diabetes
37	No	No	No realizado
38	Si	Si	Denervación crónica	Sensitivo-motora mixta	Severa	Leve	Idiopático
39	Si	Si	Denervación crónica	Sensitivo-motora mixta	Severa	Normal	Tóxica por amiodarona
40	Si	Si	No realizado	Sensitiva axonal	Leve	Normal	Idiopático
41	No	No	No realizado
42	Si	Si	No realizado	Sensitiva mixta con predominio axonal	Muy severa	Leve	Diabetes
43	Si	No	No realizado	.	.	.	Idiopático
44	Si	Si	No realizado	Sensitiva axonal	Leve	Normal	Diabetes
45	No	No	No realizado
46	Si	Si	No realizado	Sensitivo-motora mixta	Leve	Normal	Hipotiroidismo
47	No	No	No realizado
48	No	No	No realizado
49	Si	Si	No realizado	Sensitiva axonal	Subclínica	Subclínica	Diabetes
50	No	No	No realizado
51	Si	No	Normal	.	.	.	Síndrome de Sjögren
52	¿?	No	No realizado
53	No	No	No realizado

¹NAFF: Neuropatía axonal de fibra fina ²NFM: Neuropatía de fibra mielinizada ³MMII:

Miembros inferiores ⁴MMSS: Miembros superiores

VII. LISTADO DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS

VII. LISTADO DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS

A. LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Criterios para el diagnóstico del SPI. Pág. 24.

Tabla 2: Criterios diagnósticos del SPI en pacientes con demencia. Pág. 26.

Tabla 3: Criterios esenciales para el diagnóstico del SPI en niños. Pág. 27.

Tabla 4: Diagnóstico diferencial del SPI. Pág. 30.

Tabla 5: Criterios para cuantificar el Síndrome de movimientos periódicos de las piernas durante la polisomnografía. Pág. 48.

Tabla 6: Enfermedades que asocian PLMS. Pág. 49.

Tabla 7: Criterios para cuantificar los movimientos periódicos de las piernas durante el test de Inmovilización sugerida (SIT). Pág. 50.

Tabla 8: Tipos de fibras nerviosas. Pág. 73.

Tabla 9: Principales patologías y circunstancias comórbidas relacionadas con el SPI. Pág. 121.

Tabla 10: Evaluación manual de la fuerza muscular. Pág. 122.

Tabla 11: Tipos de SPI encontrados en nuestros pacientes según su etiología. Pág. 144.

Tabla 12: Antecedentes personales de nuestros pacientes con SPI en el momento del diagnóstico. Pág. 145.

Tabla 13: Calidad principal de los síntomas de SPI referidos por nuestros pacientes. Pág. 149.

Tabla 14: Selectividad funcional de la neuropatía de fibra mielinizada en nuestros pacientes con SPI. Pág. 155.

Tabla 15: Etiología de la neuropatía periférica detectada en nuestros pacientes con SPI. Pág. 156.

Tabla 16: Variables en nuestros pacientes con SPI que alcanzaron significación estadística con la neuropatía. Pág. 160.

Tabla 17: Variables en nuestros pacientes con SPI sin significación estadística con la neuropatía. Pág. 161.

Tabla 18: Análisis multivariante de las variables que alcanzaron significación estadística con la neuropatía. Pág. 162.

Tabla 19: Variables en nuestros pacientes con SPI que alcanzaron significación estadística con el SPI neuropático. Pág. 168.

Tabla 20: Variables en nuestros pacientes con SPI que no alcanzaron significación estadística con el SPI neuropático. Pág. 169.

Tabla 21: Análisis multivariante de las variables que alcanzaron significación estadística con el SPI neuropático. Pág. 169.

Tabla 22: Variables en nuestros pacientes con SPI que alcanzaron significación estadística con la hiperalgesia. Pág. 175.

Tabla 23: Variables en nuestros pacientes con SPI que no alcanzaron significación estadística con la hiperalgesia. Pág. 176.

B. LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: Mediana de edad en el momento del diagnóstico del SPI en dependencia de su inicio precoz o tardío. Pág. 140.

Figura 2: Mediana de edad al inicio de los síntomas del SPI en dependencia de su inicio precoz o tardío. Pág. 141.

Figura 3: Mediana de la duración del SPI en dependencia de su inicio precoz o tardío. Pág. 142.

Figura 4: Mediana de edad de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico del SPI en dependencia de la presencia o no de neuropatía. Pág. 151.

Figura 5: Mediana de edad de nuestros pacientes al inicio de los síntomas de SPI en dependencia de la presencia o no de neuropatía. Pág. 152.

Figura 6: Mediana de la duración del SPI de nuestros pacientes en dependencia de la presencia o no de neuropatía. Pág. 153.

Figura 7: Mediana de edad de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico del SPI en dependencia de la etiología del SPI. Pág. 165.

Figura 8: Mediana de edad de nuestros pacientes al inicio del SPI en dependencia de la etiología del SPI. Pág. 166.

Figura 9: Mediana de la duración del SPI de nuestros pacientes en dependencia de la etiología del SPI. Pág. 169.

Figura 10: Mediana de edad de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico del SPI en dependencia de la presencia o no de hiperalgesia térmica. Pág. 172.

Figura 11: Mediana de edad de nuestros pacientes al inicio del SPI en dependencia de la presencia o no de hiperalgesia térmica. Pág. 173.

Figura 12: Mediana de la duración del SPI de nuestros pacientes en dependencia de la presencia o no de hiperalgesia térmica. Pág. 174.

C. LISTADO DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Tipos de SPI encontrados en nuestros pacientes según su etiología.

Pág. 144.

Gráfico 2: Intensidad del SPI según la escala de la IRLSSG. Pág. 147.

Gráfico 3: Intensidad del SPI según la escala CGI. Pág. 147.

Gráfico 4: Calidad principal de los síntomas de SPI referidos por nuestros pacientes. Pág. 149.

Gráfico 5: Tipo de SPI según su etiología asociados a hiperalgesia térmica.

Pág. 175.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1945;158 (suppl 1): 4-122.
- ² What is restless legs syndrome?. Chaudhuri KR, Meilak C. In Chaudhuri KR, Odin P, Olanow CW ed. *Restless Legs Syndrome*. Taylor & Francis. London and New York 2004;1-8.
- ³ Walters AS. International Restless Legs Syndrome Study Group: Towards a better definition of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:634-642.
- ⁴ Allen RP, Picchietti D, Wayne AH, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. The participants in the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institute of Health in collaboration with members of the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Restless Legs Syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A report from the Restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institute of Health*. *Sleep Med* 2003;4:101-119.
- ⁵ Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:289-293.
- ⁶ Fukunishi I, Shirai T, Kino K. Facial paresthesias resembling restless legs syndrome in a patient on hemodialysis. *Nephron* 1998;79:485.
- ⁷ Michaud M, Lavigne G, Desautels A, et al. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2002;17:112-125.

⁸ Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, et al. Circadian rhythms of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14:102-110.

⁹ Hening WA, Walters AS, Wagner M, et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999;22:901-912.

¹⁰ Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann neurol* 2002;52:297-302.

¹¹ American Sleep Disorders Association. The Atlas Task Force: Recording and Scoring Leg Movements. *Sleep* 1993;16(8):749-759.

¹² Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization test and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-329.

¹³ Hening W. The Clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part 1: diagnosis, assessment and characterization. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1965-1974.

¹⁴ Malow BA, Aldrich MS. Polysomnography. In Chokroverty S, Hening WA, Walters AS (eds). *Sleep and Movement disorders*, 1st edition. Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2003:125-131.

¹⁵ Earley CJ. Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2103-2109.

¹⁶ Ressler D, Thompson PD, Gladhill RF, Marsden CD. The Syndrome of painful legs and moving toes. *Mov Disord* 1994;9:13-21.

-
- ¹⁷ Appiah-Kubi L, Pal S, Chauduri KR. Restless legs Syndrome, Parkinson's disease and sustained dopaminergic therapy for RLS. *Sleep Med* 2002;3(Suppl 1):S51-55.
- ¹⁸ Hudson AJ, Brown WF, Gilbert JJ. Muscular pain-fasciculation syndrome and restless legs (Letter). *Neurology* 1979;29:907-908.
- ¹⁹ Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD. The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 1993;116:843-851.
- ²⁰ Ohayon M, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and Periodic limb movements disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547-554.
- ²¹ Phillips B, Young T, Finn L, et al. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-2141.
- ²² Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739-743.
- ²³ Tan EK, Seah A, See SJ, et al. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 2001;16:577-579.
- ²⁴ Krishnan PR, Bhatia M, Behar M. Restless legs syndrome in Parkinson's Disease: a case controlled study. *Mov Disord* 2003;18:181-185.
- ²⁵ Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population. The MEMO Study. *Neurology* 2000;54:1064-1068.
- ²⁶ 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;164:196-2002.

- ²⁷ Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5(3):237-246.
- ²⁸ Ondo WG, Dat Vuong K, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology* 2000;55:1404-1407.
- ²⁹ Lazzrini A, Walters AS, Hickey K, et al. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord* 1999;46:92-95.
- ³⁰ Schols L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbances in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome?. *Neurology* 1998;51:1603-1607.
- ³¹ Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597-602.
- ³² Godbout R, Montplaisir J, Poirier G. Epidemiological data in familial restless legs syndrome. *Sleep Res* 1987;16:338-340..
- ³³ Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441.
- ³⁴ Walters AS, Picchietti D, Hening W, Lazzarini A. Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:1219-1220.
- ³⁵ Desautlers A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Vener A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *AM J Hum Genet* 2001;69:1266-1270.

-
- ³⁶ Brooks DG. The first genetic locus mapped for RLS is unlikely to be the last. Article review identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Sleep Med* 2002;3:285-286.
- ³⁷ Bonati MT, Ferini-strambi L, Aridon P, et al. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485-1492.
- ³⁸ Chen S, Ondo W, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;74:876-885.
- ³⁹ Walters AS, Hickey K, Maltzmann J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: The "Night-Walkers" survey. *Neurology* 1996;46:92-95.
- ⁴⁰ Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: An association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001;16:1159-1163.
- ⁴¹ Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Restless legs syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001;46:17-19.
- ⁴² Berger K, Luedeman J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004;164(26):196-202
- ⁴³ Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Evidence for genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome. *Neurology* 2002;59:215-219.
- ⁴⁴ Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Early CJ. MRI measurements of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-265.

- ⁴⁵ Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:1698-1700.
- ⁴⁶ Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, et al. Neuropathological examination suggest impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61:304-309.
- ⁴⁷ Nelson C, Erikson K, Pinero DJ, Beard JL. In vivo dopamine metabolism is altered in iron-deficient anemic rats. *J Nutr* 1997;127:2282-2288.
- ⁴⁸ Ben-Shachar D, Finberg JP, Youdim MB. Effect of iron chelators on dopamine D2 receptors. *J Neurochem* 1985;45:999-1005.
- ⁴⁹ Ye Z, Connor JR. Identification of iron responsive genes by screening cDNA libraries from suppression subtractive hybridisation with antisense probes from three iron conditions. *Nucleic Acids Res* 2000;28:1802-1807.
- ⁵⁰ Ondo W, Tan EK, Mansoor J. Rheumatologic serologies in secondary restless legs síndrome. *Mov Disord* 2000;15:321-323.
- ⁵¹ O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-203.
- ⁵² Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-377.
- ⁵³ Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insights into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000;62:623-628.
- ⁵⁴ O'Haare JA, Abuaisha F, Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Irish J Med Sci* 1994;163:132-135.
- ⁵⁵ Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:670-672.

-
- ⁵⁶ Lopes LA, Lins C, Adeodato VG, et al. Restless legs syndrome and Quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2633-2636.
- ⁵⁷ Gemignani F, Brindan F, Negrotti A, Francesca V, Alfieri S, Marbini A. Restless legs syndrome and polyneuropathy. *Mov Disord* 2006;21(8):1254-1257.
- ⁵⁸ Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:1064-1066.
- ⁵⁹ Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, et al. Cryoglobulinaemic neuropathy manifesting with restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1997;152:218-223.
- ⁶⁰ Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, et al. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:2-9.
- ⁶¹ Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, et al. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115-1121.
- ⁶² Dyck PJ, O'Brien PC. Quantitative sensation testing in small-diameter sensory fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26:595-596.
- ⁶³ Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, et al. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998;31:324-328.
- ⁶⁴ Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:763-771.
- ⁶⁵ Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004;5:309-315.
- ⁶⁶ Huiqi Q, Shan L, Mingcai Q. Restless legs syndrome (RLS) in uremic patients is related to the frequency of hemodialysis sessions. *Nephron* 2000;86:540-543.

- ⁶⁷ Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002;17:1072-1076.
- ⁶⁸ Roger SD, Harris DC, Stewart JH. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients (Letter). *Lancet* 1991;337:1551.
- ⁶⁹ Takaki J, Nishi T, Nangaku M, et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:833-839.
- ⁷⁰ Cirignotta F, Mondini S, Santoro A, et al. Reliability of a questionnaire screening restless legs syndrome in patients on chronic dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:302-306.
- ⁷¹ Winkelmann JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372-378.
- ⁷² Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, et al. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998;13:820-824.
- ⁷³ Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbances during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:335-341
- ⁷⁴ Manconi M, Govoni V, Cesnik E, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in a population of 606 pregnant women. *Sleep* 2003;26(Abst Suppl):A300-A301.
- ⁷⁵ Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597-602.

-
- ⁷⁶ Botez MI, Lambert B. Folate deficiency and restless-legs syndrome in pregnancy (Letter). *N Engl J Med* 1997;297:670.
- ⁷⁷ Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52:932-937.
- ⁷⁸ Ruottinen HM, Partinen M, Hubling C, et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:502-504.
- ⁷⁹ Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T, et al. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000;23:361-367.
- ⁸⁰ Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source. *PD. Neurology* 2002;58:341-346.
- ⁸¹ Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;304-309.
- ⁸² Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger M. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med* 2000;1:221-229.
- ⁸³ Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson Disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59:421-424.
- ⁸⁴ Paulson G. Is restless legs a prodrome to Parkinson's Disease?. *Mov Disord* 1991(Suppl 1);12:68-70.
- ⁸⁵ Hogl B, Frauscher B, Seppi K, et al. Transients restless legs syndrome after spinal anesthesia : a prospective study. *Neurology* 2002;59:1705-1707.

- ⁸⁶ Hartmann M, Pfister R, Pfadenhauer K, Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions (Letter). *J Neurol Neurosurg Pschiatry* 1999;66:688-689.
- ⁸⁷ Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord* 1996;11:719-722.
- ⁸⁸ Brown LK, Heffner JE, Obbens EA. Transverse myelitis associated with restless legs syndrome and periodic movements of sleep responsive to an oral dopaminergic agent but not to intrathecal baclofen. *Sleep* 2000;23:591-594.
- ⁸⁹ Hemmer B, Riemann D, Glocker FX, et al. Restless legs syndrome after borrelia-induced myelitis. *Mov Disord* 1995;10:521-522.
- ⁹⁰ Winkelmann J, Wetter TC, Trenkwalder C, Auer DP. Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia. *Mov Disord* 2000;15:752-753.
- ⁹¹ De Mello MT, Poyares DL, Tufik S. Treatment of periodic leg movements with a dopaminergic agonist in subjects with total spinal cord lesions. *Spinal Cord* 1999;37:643-647.
- ⁹² Ondo W. Secondary Restless legs syndrome. In Chaudhuri R, Odin P, Olanow C. *Restless Legs Syndrome*. Taylor and Francis. London and New York 2005;57-84.
- ⁹³ Abele M, Burk K, Laccone F, et al. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1,2 and 3. *J Neurol* 2001;248:311-314.
- ⁹⁴ Salih AM, Gray RE, Mills KR, Webley M. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:60-63.
- ⁹⁵ Gudbjornsson R, Broman JE, Hetta J, Hallgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren syndrome. *Br J Rheumatoid* 1993;32:1072-1076.

⁹⁶ Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis clin North Am* 2002;28:353-365.

⁹⁷ Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double blind, randomized trial. *Neurology* 1999;52(5):938-943.

⁹⁸ Wetter TC, Stiasny K, Winkelman J, et al. A randomised controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52(5):944-950.

⁹⁹ Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins Restless legs Severity Scale. *Sleep Med* 2001;3:239-242.

¹⁰⁰ The International Restless Legs Síndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132.

¹⁰¹ Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980;8:416-421.

¹⁰² Michaud M, Paquet J, Lavigne G, et al. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;48:108-113.

¹⁰³ Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.

¹⁰⁴ Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, et al. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in restless legs syndrome patients. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1168-1174.

¹⁰⁵ Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautlers A, Montopalisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;48(2):108-113.

¹⁰⁶ Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization test and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-329.

¹⁰⁷ Michaud M, Lavigne G, Desautlers A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2002;17(1):112-115.

¹⁰⁸ Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, et al. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep* 2003;26:342-392.

¹⁰⁹ Akpınar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:69-79.

¹¹⁰ Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004;62:1563-1567.

¹¹¹ 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.

¹¹² Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr* 2000;130(1):2831-2837.

¹¹³ Staedt J, Stoppe G, Kögler A, et al. Single photon emission tomography (SPECT) imaging of dopamine D2-receptors in the course of dopamine replacement therapy in patients with nocturnal myoclonus syndrome (NMS). *J Neural Transm* 1995;99:187-193.

¹¹⁴ Stadt J, Stoppe G, Kögel A, et al. Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:8-10.

¹¹⁵ Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naïve and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001;57:1307-1309.

¹¹⁶ Michaud M, Soucy JP, Chabli A, et al. SPECT imaging of striatal pre and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002;249:164-170.

¹¹⁷ Tribl GG, Asenbaum S, Happe S, Bonelli RM, Zeitlhofer J, Auff E. Normal striatal D2 receptor binding in idiopathic restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *Nucl Med Com* 2004;25:55-60.

¹¹⁸ Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, et al. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14:141-145.

¹¹⁹ Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, et al. Early and differential diagnosis of Parkinson's disease with 18Fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1995;45:1995-2004.

¹²⁰ Schwarz J, Linke R, Kerner M, et al. Striatal dopamine receptor binding assessed by I-123 IPT and single photon emission computed tomography in patients with early Parkinson's Disease. *Arch Neurol* 2000;57:205-208.

¹²¹ Linke R, Eisensehr I, Wetter TC, et al. Presynaptic dopaminergic function in patients with restless legs syndrome: are there common features with early Parkinson's Disease?. *Mov Disord* 2004;19(10):1158-1162.

¹²² Tings T, Baier PC, Paulus W, Trenkwalder C. Restless legs syndrome induced by impairment of sensory spinal pathways. *J Neurol* 2003;250:499-500.

¹²³ Bucker SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639-645.

¹²⁴ Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;138:926-938.

¹²⁵ 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;127:973-982.

¹²⁶ Trenkwalder C, Paulus W. Why do restless legs occur at rest? Pathophysiology of neural structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2). Clin Neurophysiol* 2004;115:1975-1988.

¹²⁷ Sonnenborg FA, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Treede RD. Withdrawal reflex organisation to electrical stimulation of the dorsal foot in human. *Exp Brain Res* 2001;136:303-312.

¹²⁸ Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sep: state dependant excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54:1609-1616

¹²⁹ Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355-474.

¹³⁰ McCrea DA. Spinal circuitry of sensorimotor control of locomotion. *J Physiol* 2001;533:41-50.

¹³¹ Steffens H, Rathelot JA, Padel Y. Effects of noxious skin heating on spontaneous cell activity in the magnocellular red nucleus of the cat. *Exp Brain Res* 2000;131:215-224.

¹³² Gao X, Zhang YQ, Zhang LM, Wu GC. Effects of intraplantar injections of carrageenan on central dopamine release. *Brain Res Bull* 2001;54:391-394.

¹³³ 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* 2000;15(1):154-158.

¹³⁴ Komendantov AO, Komendatova OG, Johnson SW, Canavier CC. A modeling study suggest complementary roles for GABA-A and NMDA receptors and the SK channel in regulating the firing pattern in midbrain dopamine neurons. *J Neurophysiol* 2004;91:346-357.

¹³⁵ Pelletier G, Lorrain D, Montplaisir J. Sensory and motor components of the restless legs syndrome. *Neurology* 1992;42:1663-1666.

¹³⁶ Bolay H, Moskowitz MA. Mechanism of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002;59(suppl 2):S2-S7.

¹³⁷ Pertovaara A. A neuronal correlate of secondary hyperalgesia in the rat spinal dorsal horn is submodality selective and facilitated by supraespal influence. *Exp Neurol* 1998;149:193-202.

¹³⁸ Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-1343.

¹³⁹ Giesecke T, Williams DA, Harris RE, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003;48:2916-2922.

¹⁴⁰ Tayag-Kier CE, Keenan GF, Scalzi LV, Schultz B, Elliot J, Zhao RH, et al. Sleep and periodic limb movements in sleep in juvenile fibromyalgia. *Pediatrics* 2000;106:E70.

¹⁴¹ Modofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:353-356.

¹⁴² Urban MO, Gebhart GF: Supraespal contributions to hyperalgesia. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:7687-7692.

¹⁴³ Sulzer D, Galli A. Dopamine transport currents are promoted from curiosity to physiology. Trends Neurosci 2003;26:173-176.

¹⁴⁴ Ingram SL, Prasad BM, Amara SG. Dopamine transporter-mediated conductances increase excitability of midbrain dopamine neurons. Nat Neurosci 2002;5:971-978.

¹⁴⁵ Hornyak, M, Voerholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic limb movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. Sleep 1998;21:501-505.

¹⁴⁶ Fawcett WJ. Ketamine for restless legs syndrome (author reply 1238-1239). Anesth Analg 2003;96:1238.

¹⁴⁷ Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Gwinn-Hardy K. Amantadine is beneficial in restless legs syndrome. Mov Disord 2000;15:324-327.

¹⁴⁸ Grenhoff J, Svensson TH. Prazosin modulates the firing pattern of dopamine neurons in rat ventral tegmental area. Eur J Pharmacol 1993;233:79-84.

¹⁴⁹ Pan YZ, Li DP, Chen SR, Pan HL. Activation of delta-opioid receptors excites spinally projecting locus coeruleus neurons through inhibition of GABAergic inputs. J Neurophysiol 2002;88:2675-2683.

¹⁵⁰ Jazmín L, Boudah A, Ohara PT. Long term effects of decreased noradrenergic central nervous system innervation on pain behavior and opioid antinociception. J comp Neurol 2003;460:38-55.

¹⁵¹ Weil-Fugazza J, Godefroy F. Dorsal and ventral dopaminergic innervation of the spinal cord: functional implications. Brain Res Bull 1993;30:319-324.

¹⁵² Schadrack J, Willoch F, Platzer S, Bartenstein P, et al. Opioid receptors in the human cerebellum: evidence from (11C)diprenorphine PET, mRNA expression and autoradiography. *Neurorep* 1999;25:10(3):619-624.

¹⁵³ Hening WA, Walters AS, Wagner M, et al. Circadian Rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999;22(7):901-912.

¹⁵⁴ Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet JP, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol* 2004;55:372-380.

¹⁵⁵ Hening WA. Restless legs syndrome: a sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2(2):186-196.

¹⁵⁶ Iwata K, Fukuoka T, Kondo E, et al. Plastic changes in nociceptive transmission of the rat spinal cord with advancing age. *J Neurophysiol* 2002;87:1086-1093.

¹⁵⁷ Silber MH, Ehrenberg BL, Allen R, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79(7):916-922.

¹⁵⁸ Von Scheele C, Kempf V. Long term effect of dopaminergic drugs in restless legs. A 2-year follow-up. *Arch Neurol* 1999;47:1223-1224.

¹⁵⁹ Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher TH, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double blind cross over trial. *Sleep* 1995;18:681-688.

¹⁶⁰ Trenkwalder C, Collado-Sediel V, Kazenwadel J, et al. One-year treatment with standard and sustained-release levodopa: appropriate long-term treatment of restless legs syndrome?. *Mov Disord* 2003;18(10):1184-1189.

¹⁶¹ Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, et al. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs síndrome. The PEARLS study. *Neurology* 2004;62:1391-1397.

¹⁶² Trenkwalder C, García-Borreguero D, Montagna P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(1):92-97.

¹⁶³ Walters, AS, Ondo WG, Dreykluft T, et al. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: A 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004;19(12):1414-1423.

¹⁶⁴ Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006;67(6):1034-1039.

¹⁶⁵ Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs síndrome: a polysomnographic dose-finding study. The PRELUDE study. *Sleep Med* 2006;7(5):407-417.

¹⁶⁶ Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, et al. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 2006;67(6):1040-1046.

¹⁶⁷ Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Schollmayer E, et al. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004;19(12):1432-1438.

-
- ¹⁶⁸ Walters AD, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro Frank S. A double blind randomised crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988;24:455-458.
- ¹⁶⁹ Happe S, Trenkwalder C. Role of dopamine receptor agonist in the treatment of restless legs syndrome. *CNS Drugs* 2004;18(1):27-36.
- ¹⁷⁰ Hovarth J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonist. *Mov Disord* 2004;19:656-662.
- ¹⁷¹ Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213.
- ¹⁷² Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med*;5(1):5-6.
- ¹⁷³ Guilleminault C, Cetel M, Philip P. Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. *Neurology* 1993;43:445.
- ¹⁷⁴ Becker PM, Jamieson AO, Brown WD. Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases. *Sleep* 1993;16(8):713-716.
- ¹⁷⁵ Collado-Seidel V, Kazenwadler J, Wetter C, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999;52(2):285-290.
- ¹⁷⁶ Sharif AA. Entacapone in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2002;17:421.
- ¹⁷⁷ García-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. A double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-1579.

¹⁷⁸ Wetter TC, Winkelmann J, Eisensehr I. Current treatment options for restless legs syndrome. *Expert Opinion* 2003;4(10):1727-1738.

¹⁷⁹ Walters AS. Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3:301-304.

¹⁸⁰ Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMS): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:153-161.

¹⁸¹ Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep* 1996;19(1):52-58.

¹⁸² Guilleminault C, Flagg W. Effect of baclofen on sleep-related periodic leg movements. *Ann Neurol* 1984;15:234-239.

¹⁸³ Grant IA. Cryptogenic Sensory Polyneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK editors. *Peripheral Neuropathy* 4th Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia 2005: 2321-2334.

¹⁸⁴ Thompson PD, Thomas PK. Clinical Patterns of Peripheral Neuropathy. In: Dyck, PJ, Thomas PK editors. *Peripheral Neuropathy* 4th Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia 2005: 1137-1162.

¹⁸⁵ Jamal GA, Hansen S, Weir AI, Ballantyne JP. The neurophysiologic investigation of small fiber neuropathies. *Muscle Nerve* 1987;10:537- 545.

¹⁸⁶ Novak V, Freimer ML, Kissel JT, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 2001;56:861-868.

¹⁸⁷ Tobina K, Giuliani MJ, Lacomis D. Comparison of different modalities for detection of small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1909-1912.

¹⁸⁸ Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, Rosenberg N, Sommer C. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12:747-758.

¹⁸⁹ Pittenger GL, Ray M, Burcus NI, et al. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27:1974-1979.

¹⁹⁰ Shun CT, Chang YC, Wu HP, et al. Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairment. *Brain* 2004;127:1593-1605.

¹⁹¹ Holland NR, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997;48:708-711.

¹⁹² Periquet MI, Novak V, Collins MP, et al. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999;53:1641-1647.

¹⁹³ Herrmann DN, Ferguson ML, Pannoni V, Barbano RL, Stanton M, Logigian EL. Plantar nerve AP and skin biopsy in sensory neuropathies with normal routine conduction studies. *Neurology* 2004;63:879-885.

¹⁹⁴ Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, De Champlain J, Young SN, Lapiere G. Familial restless legs with periodic movements in sleep: electrophysiological, biochemical and pharmacological study. *Neurology* 1985;35:130-134.

¹⁹⁵ Wechsler LR, Stakes JW, Shahani BT, Bursis NA. Periodic leg movements (nocturnal myoclonus): an electrophysiological study. *Ann Neurol* 1986;19:168-173.

¹⁹⁶ Bliwise DL, Ingham RH, Date ES, Dement WC. Nerve conduction and creatinine clearance in aged subjects with periodic movements in sleep. *J Gerontol* 1989;44:263-271.

¹⁹⁷ Happe S, Zeitlhofer J. Abnormal cutaneous thermal thresholds in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2003;250(3):362-365.

¹⁹⁸ Fruhstorfer H, Lindholm U, Schmidt WG. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:1071-1075.

¹⁹⁹ Sachttschneider J, Bode A, Wasner G, Binder A, Deuschl G, Baron R. Idiopathic restless legs syndrome: Abnormalities in central somatosensory processing. *J Neurol* 2004;251:977-982.

²⁰⁰ Ondo WG, Vuong K, Romanyshyn J. The long-term treatment of restless legs syndrome with dopamine agonist. *Neurology* 2003;60(Suppl 1):A290.

²⁰¹ Kimura J. Principles and variations of nerve conduction studies. In: Kimura J Editor. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. Third edition. Oxford University Press. Oxford 2001: 91-129.

²⁰² Oh SJ. Anatomical and physiological basis for electromyography studies. In: Oh SJ Editor. *Clinical electromyography studies*. 2th. Edition. Williams & Wilkins. Baltimore 1993: 1-14.

²⁰³ Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential: A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J Neurol Sci* 1985;67:239-251.

²⁰⁴ Novak V, Freimer ML, Kissel JT, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 2001;56:861-868.

-
- ²⁰⁵ Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:23-37.
- ²⁰⁶ Gruener G, Dyck PJ. Quantitative Sensory Testing: Methodology, Applications and Future Directions. *J Clin Neurophysiology* 1994;11:568-583.
- ²⁰⁷ Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995;45:1115-1121.
- ²⁰⁸ Dyck PJ, Zimmermann I, Gillen DA, Johnson DM, Karnes JL, O'Brien PC. Cool, warm and heat-pain detection of receptors: testing methods and inferences about anatomic distribution of receptors. *Neurology* 1993;43:1500-1508.
- ²⁰⁹ Dyck PJ, Karnes JL, Gillen DA, O'Brien PC, Zimmermann IR, Johnson DM. Comparison of algorithms of testing for use in automated evaluation of sensation. *Neurology* 1990;40:1607-1613.
- ²¹⁰ Dyck PJ, O'Brien PC, Kosanke BS, Gillen DA, Karnes JL. A 4,2,1 stepping algorithm for quick and accurate estimation of cutaneous sensation threshold. *Neurology* 1993;43:1508-1512.
- ²¹¹ Chong PST, Cross DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2004;29:734-747.
- ²¹² Dyck P, Zimmerman IR, Johnson DM, et al. A standard test of heat-pain responses using CASE IV. *Neurol Sci* 1996;136:54-63.
- ²¹³ Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Reassessment of test and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992;42:1164-1170.

- ²¹⁴ Dyck PJ, O'Brien P, Lytch W J, et al. Use of percentiles and normal deviates to express nerve conduction and other test abnormalities. *Muscle Nerve* 2001;24:307-310.
- ²¹⁵ O'Brien PC, Dyck PJ. Procedures for setting normal values. *Neurology* 1995;45:15-23.
- ²¹⁶ Dyck PJ, Zimmerman IR, O'Brien PC, et al. Introduction of automates systems to evaluate touch-pressure, vibration and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol* 1978;4:502-510.
- ²¹⁷ Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias and reproducibility of neuropathy test. *Neurology* 1991;41:799-807.
- ²¹⁸ Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Diabetes Care* 1999;22:1479-1486.
- ²¹⁹ Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-1289.
- ²²⁰ Kaufman KR. Quantitative Muscle strength assessment. In Dyck PJ, Thomas PK Editors. *Peripheral Neuropathy*, 4th Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia 2005. 1095-1102.
- ²²¹ Exploración sensitiva. En: *Exploración Clínica en Neurología*. Clínica Mayo. 7^a Edición. Editorial Médica Jims S.L. Barcelona 1999: 315-338.

-
- ²²² Reflejos. En: Exploración Clínica en Neurología. Clínica Mayo. 7ª Edición. Editorial Médica Jims S.L. Barcelona 1999: 295-313.
- ²²³ Buchthal F, Erminio F, Rosenfalck P. Motor unit territory in different human muscles. *Acta Physiol Scand* 1959; 45:72-87.
- ²²⁴ Buchthal F. Electromyography in the evaluation of muscle diseases. *Meth Clin Neurophysiol* 1991; 2:25-45.
- ²²⁵ Rosenflack P. Electromyography in Normal Subjects of different age. *Meth Clin Neurophysiol* 1991;2:47-52.
- ²²⁶ Payan J. Electrophysiological localization of ulnar nerve lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1969;32:208-220.
- ²²⁷ Kimura J. F wave velocity in the central segment of the median and ulnar nerves. A study in normal subjects and in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 1974;24:539-546.
- ²²⁸ Buchthal F, Rosenfalck A. Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. *Brain Res* 1966;3:1-122.
- ²²⁹ Behse F, Buchthal F. Normal sensory conduction in the nerves of the leg in man. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1971;34:404-414.
- ²³⁰ Kimura J, Bosch P, Linday GM. F wave conduction velocity in the central segment of the peroneal and tibial nerves. *Arch Phys Med Rehab* 1975;56:492-497.
- ²³¹ F Buchthal. Action potentials in the sural nerve evoked by tactile stimuli. *Mayo Clinic Proceedings* 1980;55:223-230.
- ²³² Sun JA: Sural nerve conduction: A standardized technique. *Arch Phys Med Rehabil* 1977;58:166-168.

²³³ Izzo KL, Sridhara CR, Lemont H, Rosenholtz H. Sensory conduction studies of branches of the superficial peroneal nerve. Arch Phys Med Rehabil 1981;62:24-27.

²³⁴ Rosenfalck A, Rosenfalck P. Electromyography Sensory and Motor conduction. Findings in normal subjects. Laboratory of clinical Neurophysiology. Copenhagen, Rigshospitalet. 1975.

²³⁵ Kimura J. F-wave velocity in the central segment of median and ulnar nerves. Neurology 1974;24:539-449.

²³⁶ Kimura J, Bosch P, Linday GM. F-wave conduction velocity in the central segment of the peroneal and tibial nerves. Arch Phys Med Rehab 1975;56:492-497.

²³⁷ Colton T. Estadística en Medicina. 1ª edición. Masson-Salvat. Barcelona 1991.

²³⁸ Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest. A Key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. Brain 1992;115:893-913.

²³⁹ Schüller TB, Hermann K, Baron R. Quantitative assessment and correlation of sympathetic, parasympathetic and afferent small fiber function in peripheral neuropathy. J Neurol 2000;247(4):267-272.

²⁴⁰ Navarro X, Kennedy WR, Fries TJ. Small nerve fiber dysfunction in diabetic neuropathy. Muscle Nerve 1989;12(6):498-507.

²⁴¹ Herrmann DN, Griffin JW, Hauer P, Cornblath DR, McArthur JC. Intraepidermal nerve fiber density, sural nerve morphometry and electrodiagnosis in peripheral neuropathies. Neurology 1999;53:1634-1640.

²⁴² Schomburg ED, Steffens H. Comparative analysis of L-Dopa actions on the nociceptive and non-nociceptive spinal reflex pathways in the cat. *Neurosci Res* 1998;31:307-316.

²⁴³ Mannion RJ, Doubell TP, Coggeshall RE, Wolf CJ. Collateral sprouting of uninjured primary afferent A-fibers into the superficial dorsal horn of the adult rat spinal cord after topical capsaicin treatment to the sciatic nerve. *J Neurosci* 1996;16:5189-5195.

²⁴⁴ Mannion RJ, Doubell TP, Gill H, Wolf CJ. Deafferentation is insufficient to induce sprouting of A-fiber central terminals in the rat dorsal horn. *J Comp Neurol* 1998;393:135-144.

²⁴⁵ Jaaskelainen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P. Role of dopaminergic system in chronic pain: a fluorodopa PET study. *Pain* 2001;90:257-260.