

ORIGINAL

Síndrome de piernas inquietas en esclerosis múltiple: evaluación de factores de riesgo y repercusión clínica

L. Lebrato Hernández, M. Prieto León, N.A. Cerdá Fuentes, A.J. Uclés Sánchez, J.L. Casado Chocán y M. Díaz Sánchez*

Departamento de Neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 14 de abril de 2018; aceptado el 22 de diciembre de 2018
Accesible en línea el 5 de abril de 2019

PALABRAS CLAVE

Síndrome de piernas inquietas;
Esclerosis múltiple;
Insomnio;
Depresión;
Discapacidad

Resumen

Introducción: El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno caracterizado por la necesidad imperiosa de mover las piernas, estando a menudo acompañado de sensaciones desagradables. Su frecuencia es superior en pacientes con esclerosis múltiple (EM) que en la población general.

Objetivos: Evaluar la prevalencia del SPI, según el cumplimiento de los 4 requisitos esenciales incluidos en los criterios diagnósticos propuestos por la International Restless leg syndrome study group (IRLSSG, 2003), en una cohorte de pacientes con EM e identificar posibles factores de riesgo y repercusión clínica.

Resultados: Se incluyeron 120 pacientes con EM, con una edad media de inicio de 40 años y un tiempo medio de evolución de 46 meses. La prevalencia de SPI, según el cumplimiento de criterios diagnósticos de la IRLSSG, fue del 23,3%. El tiempo de evolución de EM, desde la aparición de los primeros síntomas, fue significativamente menor en pacientes con SPI ($p=0,001$). La presencia de un brote reciente, así como de síntomas de ansiedad, depresión y dolor neuropático se asociaron de forma significativa con el riesgo de SPI ($p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ y $p=0,001$, respectivamente). Además, los pacientes con SPI y EM presentaron mayor riesgo de mala calidad de sueño, fatiga, somnolencia diurna y peor calidad de vida, que aquellos sin SPI ($p=0,002$, $p=0,017$, $p=0,013$ y $p=0,009$, respectivamente).

Conclusiones: El SPI debe ser considerado en la evaluación neurológica de pacientes con EM, cuyo diagnóstico y tratamiento precoz mejoraría la calidad de vida de estos sujetos.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariadiazsanchez@hotmail.com (M. Díaz Sánchez).

KEYWORDS

Restless legs syndrome;
Multiple sclerosis;
Insomnia;
Depression;
Disability

Restless legs syndrome in patients with multiple sclerosis: evaluation of risk factors and clinical impact**Abstract**

Introduction: Restless legs syndrome (RLS) is a disorder characterised by an irresistible urge to move the legs, usually accompanied by unpleasant sensations. It is more frequent in patients with multiple sclerosis (MS) than in the general population.

Objectives: To evaluate the prevalence of RLS, defined according to the 4 essential requirements included in the diagnostic criteria proposed by the International Restless Leg Syndrome Study Group, in a cohort of patients with MS; and to identify potential risk factors and the clinical impact of RLS.

Results: The sample included 120 patients with MS, with a mean age of symptom onset of 40 years and an average disease duration of 46 months. The prevalence rate of RLS was 23.3%. MS progression time was significantly shorter in patients with RLS ($P = 0.001$). A recent relapse, and symptoms of anxiety, depression, and neuropathic pain were significantly associated with risk of RLS ($P = 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$, and $P = 0.001$, respectively). In addition, patients with RLS had a greater risk of poor sleep quality, fatigue, daytime sleepiness, and poor quality of life than those without RLS ($P = 0.002$, $P = 0.017$, $P = 0.013$, and $P = 0.009$, respectively).

Conclusions: RLS should be considered in the neurological evaluation of patients with MS; early diagnosis and treatment would improve the quality of life of patients with MS presenting RLS.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante, crónica y multifocal del sistema nervioso central más frecuente¹, que afecta a adultos jóvenes, siendo la segunda causa de discapacidad en este grupo de edad². Clínicamente se caracteriza por síntomas y signos variables, según la localización de las lesiones en el neuroeje³. Sin embargo, existen otra serie de síntomas cuya topografía se desconoce y a los que suele atribuirse un origen multifactorial. Entre ellos destacan el deterioro cognitivo, el dolor, la fatiga y el síndrome de piernas inquietas (SPI)^{4,5}.

El (SPI) es una patología frecuente, con una prevalencia que oscila entre el 4 y el 10% en la población general^{5,6}, caracterizada por la necesidad imperiosa de mover las piernas, generalmente acompañada por una sensación desagradable, de dolor o malestar, cuyos síntomas aparecen en situaciones de inactividad y predominantemente durante la noche, mejorando con el movimiento. Su patogenia no está aclarada. Actualmente se diferencia entre SPI idiopático (familiar o esporádico) y secundario (asociado a situaciones que inducen déficit de hierro o alteración de su metabolismo, embarazo, insuficiencia renal crónica, enfermedad de Parkinson, etc.).

La prevalencia del SPI en la EM varía, según las series, oscilando entre un 12,1-57,5%⁷⁻¹⁵. Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios que demuestran su mayor prevalencia en sujetos con EM, esta no ha sido aún considerada como una causa secundaria de SPI.

La identificación de los posibles factores de riesgo para el desarrollo de SPI en individuos con EM, así como la repercusión de su padecimiento, han sido objeto de varios trabajos en los últimos años. Se ha observado una tendencia

de asociación entre el sexo femenino y la edad avanzada, sin llegar a alcanzar significación estadística^{11,14,16}. También se ha descrito una asociación entre el desarrollo de discapacidad global y el riesgo de padecer SPI, y en particular, cuando existe una afectación de los sistemas piramidal y sensitivo^{11,17}. La depresión y la ansiedad han sido consideradas igualmente como factores de riesgo para desarrollar SPI en pacientes con EM⁷. Así, se ha demostrado un mayor consumo de fármacos antidepresivos entre pacientes con EM y SPI frente a aquellos que no padecen esta última dolencia¹¹. Sin embargo, existen otros trabajos en los que no se han reproducido estos resultados⁹. Por otro lado, se ha demostrado de manera consistente una mayor prevalencia de insomnio y somnolencia diurna en aquellos pacientes con EM que, además, sufren un SPI¹¹.

A pesar del creciente interés suscitado en los últimos años sobre la probable relación del SPI y la EM, hasta el día de hoy solo se ha publicado un trabajo español que no confirmó dicha asociación¹⁸. Por este motivo, planteamos el desarrollo de un estudio con el fin de analizar la prevalencia del SPI en otra cohorte española de pacientes diagnosticados de EM, revisados en nuestro centro. Además, en el presente trabajo se ha pretendido evaluar la severidad del SPI e identificar los posibles factores de riesgo para su aparición en enfermos con EM, así como examinar su posible repercusión clínica en este grupo concreto de sujetos.

Sujetos y métodos

Estudio observacional analítico, transversal, realizado en una cohorte de pacientes diagnosticados de EM según los

Tabla 1 Criterios diagnósticos de SPI propuestos por la International Restless leg syndrome study group (IRLSSG) en 2003

1. Necesidad imperiosa de mover las piernas con sensación de dolor o malestar
2. Los síntomas aparecen y se agravan con la inactividad, sentado o tumbado
3. Los síntomas desaparecen o mejoran con el movimiento
4. Ritmo circadiano, de predominio al atardecer y anochechar

criterios de McDonald 2010¹⁹, llevado a cabo en la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital Universitario Virgen del Rocío entre octubre de 2014 y abril de 2016, en el que se evalúa la prevalencia de SPI, de acuerdo al cumplimiento de los 4 requisitos recogidos en los criterios diagnósticos propuestos por la *International Restless leg syndrome study group* (IRLSSG) en 2003, y actualmente vigentes⁵ (tabla 1).

Invitamos a participar a pacientes con diagnóstico de EM que acudían a la consulta, con edad superior a 14 años y de ambos sexos. Excluimos del estudio a aquellos sujetos con diagnóstico reciente de EM (menos de 1 mes), los que padecían además otra enfermedad neurológica, recibían tratamiento con fármacos dopaminérgicos o antidopaminérgicos, o sufrían alguna otra condición que pudiera causar SPI secundario (ferropenia conocida, insuficiencia renal, embarazo, etc.). Todos los pacientes participaron de forma voluntaria y anónima, previa firma del consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro centro.

En la misma visita y, con ayuda de un cuestionario elaborado específicamente para el desarrollo del estudio, examinamos los potenciales factores de riesgo de SPI y, finalmente, su posible repercusión clínica. Como factores de riesgo analizamos variables demográficas (edad en el momento de inclusión, sexo, tabaquismo), variables clínicas relacionadas con la EM (edad de comienzo de EM, forma evolutiva, duración de la enfermedad, presencia de brotes en los tres meses previos, grado de discapacidad según la escala EDSS, presencia de dolor neuropático, tratamiento con corticoides en los 3 meses previos, tratamiento modificador de la enfermedad y su horario de administración), y variables clínicas relacionadas con alteraciones del estado de ánimo. Para registrar la intensidad del dolor de tipo neuropático, que el paciente padecía basalmente, hicimos uso de una escala visual analógica (EVA) en la que «0» suponía ausencia de dolor y «10» definía el dolor máximo posible. Respecto a la evaluación de los trastornos del estado de ánimo, empleamos el inventario de depresión de Beck²⁰ en el cual se establece el punto de corte en 14 para definir la existencia de depresión; y el inventario de ansiedad de Beck²¹, cuyo resultado superior a 21 se considera como indicativo de ansiedad. También recopilamos información sobre el uso de psicofármacos.

Evaluamos la repercusión clínica del SPI mediante la escala de severidad del SPI de la IRLS^{22,23} que mide los síntomas subjetivos de SPI. Consta de diez apartados puntuables cada uno de ellos en una escala de 0 a 4, que reflejan los siguientes aspectos: 1) intensidad de las molestias en

miembros inferiores y superiores; 2) necesidad de movimiento; 3) mejoría con el movimiento; 4) trastornos del sueño por SPI; 5) fatiga y somnolencia diurna debido al SPI; 6) valoración global del SPI; 7) frecuencia de síntomas; 8) duración de los síntomas a lo largo de un día habitual; 9) impacto de los síntomas sobre las actividades diurnas; y 10) impacto de los síntomas sobre el estado de ánimo. Mediante la suma de estos apartados se obtiene una puntuación total que oscila entre 0 y 40. Los sujetos cuya puntuación está entre 1 y 10 sufren un SPI leve, entre 11 y 20 un SPI moderado, entre 21 y 30 un SPI intenso, y entre 31 y 40 un SPI muy intenso. Igualmente elaboramos un registro de la frecuencia semanal de aparición de sintomatología de SPI.

Para examinar la repercusión clínica del SPI realizamos el cuestionario de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI)²⁴, en el cual una puntuación de al menos 5 puntos identifica a los sujetos con insomnio. La posible aparición de somnolencia diurna fue evaluada mediante la escala de Epworth (ESS)²⁵, en la que un resultado entre 10 y 24 puntos se considera como marcador de hipersomnia. Con el fin de identificar la posible presencia de fatiga, empleamos la escala modificada del impacto de la fatiga (MFIS)²⁶ cuyo punto de corte para discriminar su aparición es de 38. Finalmente, el impacto global del SPI en los pacientes del estudio fue analizado utilizando la escala de calidad de vida EuroQoL5D (EQ-5D)²⁷ con sus 5 dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión).

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa SPSS versión 19. Las variables cuantitativas continuas que seguían una distribución normal se describieron mediante medias y desviación estándar, mientras que las que no lo hacían se expresaron, además, mediante medianas y rango intercuartílico (P25-P75). Las variables cualitativas categóricas se describieron mediante frecuencia y porcentaje. Comparamos las distintas variables demográficas y clínicas entre los pacientes con EM con SPI y sin SPI mediante el test chi-cuadrado en el caso de variables cualitativas, la prueba t de Student en el de variables cuantitativas continuas con distribución normal, y la prueba U de Mann Whitney en el caso de variables cuantitativas continuas que no seguían dicha distribución normal. Para el cálculo de los *odd ratios* (OR) de las variables identificadas como factores de riesgo de la presencia de SPI, con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%, se realizó un análisis de regresión de Cox univariante. Finalmente, para definir las condiciones que se asociaban con la aparición de SPI en los pacientes con EM de manera independiente, se realizó un análisis de regresión logística multivariante (método por pasos hacia atrás de Wald), incorporando aquellas variables que demostraron asociación significativa en el modelo univariante. Para todos los análisis realizados se consideraron niveles de significación estadística a una $p \leq 0,05$.

Resultados

Descripción de la población global y prevalencia de síndrome de piernas inquietas

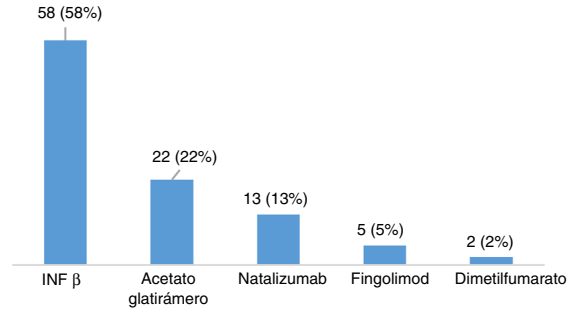
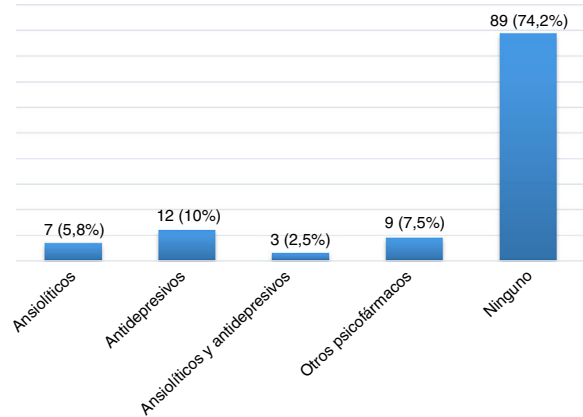
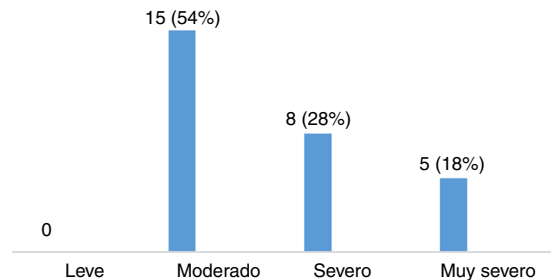
Se incluyeron un total de 120 pacientes con EM, la mayoría mujeres (65,8%), con una edad media en el momento de

Tabla 2 Características demográficas y clínicas de la población global

Variable	Población global con EM (n=120)
Edad, años (media \pm DS)	40,26 \pm 10,37
Sexo: mujer, n(%) / varón, n(%)	79(65,8%) / 41(34,2%)
Hábito tabáquico: sí / no, n(%)	28 (23,3%) / 92(76,7%)
Tiempo de evolución (meses) (Media \pm DS)	46,17 \pm 44,47
(Mediana y P25-P75)	60 (24,75-110)
EDSS (Media \pm DS)	2,46 \pm 1,92
(Mediana y P25-P75)	2 (1-3)
Formas evolutivas de EM: n(%)	
EMRR	105 (87,5%)
EMSP	12 (10%)
EMPP	3 (2,5%)
Brote 3 meses previos: sí / no, n(%)	12(10%) / 108(90%)
Corticoides 3 meses previos: sí / no, n(%)	6(5%) / 114(95%)
Tratamiento modificador enfermedad: sí / no, n(%)	100(83,3%) / 20(16,7%)
Hora de administración del tratamiento modificador de la enfermedad*	
Noche / no noche, n(%)	76(76%) / 24(24%)
Consumo psicofármacos: sí / no, n(%)	31(25,8%) / 89(74,2%)
Diagnóstico de SPI: sí / no, n(%)	28(23,3%) / 92(76,7%)

DS: desviación estándar.

* el análisis se realiza en el subgrupo de pacientes que reciben algún tratamiento modificador de la enfermedad (n=100).

**Figura 1** Tipos de tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes con EM tratados (n=100).**Figura 2** Tipos de psicofármacos en la población global de EM (n=120).**Figura 3** Grados de severidad de SPI (n=28).

inclusión de 40,26 \pm 10,37 años y un tiempo medio de evolución de 46,17 \pm 44,47 meses (tabla 2). Veintiocho pacientes (23,3%) fumaban tabaco. Un total de 105 pacientes (87,5%) padecían una EM remitente recurrente (EMRR), 12 (10%) una EM secundaria progresiva (EMSP) y 3 (2,5%) una EM primaria progresiva (EMPP). La puntuación media en la escala EDSS en el momento de inclusión fue de 2,46 \pm 1,92. Doce pacientes (10%) presentaron un brote en los 3 meses previos a la realización del cuestionario, de los cuales 6 recibieron corticoides. Cien pacientes (83,3%) realizaban algún tratamiento modificador de la enfermedad (fig. 1), la mayoría de los cuales (76%) llevaban a cabo su administración por la noche. Y 31(25,83%) consumían algún tipo de psicofármaco (fig. 2).

La prevalencia de SPI en la población de pacientes con EM examinada, según el cumplimiento de los 4 requisitos incluidos en los criterios diagnósticos de la IRLSSG⁵, fue del 23,3% (28 casos).

Evaluación de la severidad del síndrome de piernas inquietas en pacientes con esclerosis múltiple

La puntuación media en la escala de severidad de IRLS, en el grupo de 28 pacientes con EM diagnosticados de SPI, fue de 22,11 \pm 8,01. De ellos, 15 pacientes (53,57%) presentaban un grado de severidad moderado, 8 (28,57%) severo y 5 (17,86%) muy severo (fig. 3). La mayoría de los pacientes presentaban SPI a diario, como queda reflejado en la figura 4.

Evaluación de los potenciales factores de riesgo de síndrome de piernas inquietas en pacientes con esclerosis múltiple

Al comparar los dos subgrupos de pacientes en función del padecimiento o no de SPI, no se identificaron diferencias

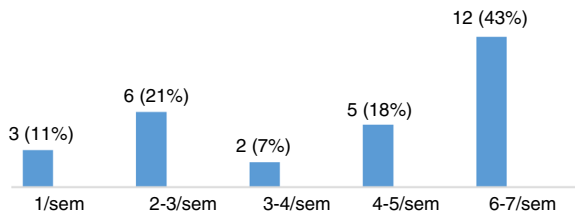


Figura 4 Frecuencia semanal de SPI (n=28).

significativas en la edad y el género ($p=0,278$ y $p=0,243$; respectivamente). Tampoco respecto al hábito tabáquico ($p=0,208$), ni al evaluar el consumo de psicofármacos ($p=0,173$) (tabla 3).

En cuanto a las variables clínicas, no se registraron diferencias significativas al comparar las formas evolutivas de EM. El tiempo de evolución de la EM, desde la aparición de sus primeros síntomas, fue significativamente menor en los pacientes con EM y SPI ($p=0,001$), pero con una OR próxima a 1 (OR: 0,98; IC 95%: 0,97-0,99). Se observó una mayor puntuación en la escala EDSS en el grupo de EM y SPI, sin llegar a alcanzar significación estadística. La presencia de un brote clínico en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio, se asoció de manera significativa con el riesgo de sufrir SPI ($p=0,001$; OR: 8,8; IC 95%: 2,21-32,1), al igual que el tratamiento con corticoides en los 3 meses previos ($p=0,003$). En este caso, no se pudo calcular el OR debido al escaso número de pacientes incluidos en algunos de los subgrupos de análisis, lo que confería un amplio rango de dispersión de los datos. Finalmente, el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad y su administración a última hora del

día no se relacionaron con un mayor riesgo de padecimiento de SPI ($p=1$ y $p=0,92$, respectivamente) (tabla 3).

Además, se valoraron los trastornos del estado de ánimo y el padecimiento de dolor neuropático como otros posibles factores de riesgo independientes para la aparición de SPI. De esta manera, una mayor puntuación en las escalas de ansiedad ($p<0,001$; OR=8,49; IC 95%: 3,2-22,49) y depresión de Beck ($p<0,001$; OR=4,82; IC 95%: 1,96-11,85) se relacionaron de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de tener SPI. También se observó una asociación significativa entre la presencia de SPI y el padecimiento de dolor medido por la escala EVA ($p=0,001$; OR=1,31; IC 95%: 1,12-1,53).

En el análisis de regresión logística multivariante para la elaboración de un modelo predictivo de padecimiento de SPI en sujetos diagnosticados de EM se incorporaron las variables «brote en los tres meses previos», «ansiedad», «depresión», y «dolor» que demostraron asociación significativa en el análisis univariante. De estas, la presencia de ansiedad, brotes en los 3 meses previos a la participación en el estudio y la intensidad del dolor, se identificaron como variables independientes para predicción de la aparición de SPI en los individuos con EM ($p=0,014$, $p=0,026$ y $p=0,034$, respectivamente) (tabla 4).

Evaluación de las variables de repercusión clínica del síndrome de piernas inquietas en pacientes con esclerosis múltiple

Al comparar ambas cohortes de individuos con EM respecto a la presencia o no de SPI, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de aparición de

Tabla 3 Potenciales factores de riesgo de SPI en pacientes con EM. Características demográficas y clínicas

Variable	EM con SPI (N=28)	EM sin SPI (N=92)	Valor p
Edad, años (media±DS)	38 ± 8,61	40,83± 10,83	0,278
Sexo: mujer,n(%) / varón,n(%)	21(75%) / 7(25%)	58(63%) / 34(37%)	0,243
Hábito tabáquico: sí/ no, n(%)	9(32,1%) / 19(67,9%)	19(20,7%) / 73(79,3%)	0,208
Consumo psicofármacos: sí/no, n(%)	10(35,7%) / 18(64,3%)	21(22,8%) / 71(77,2%)	0,173
Tiempo evolución (meses) Media ± DS // mediana y P25-P75	46,17±44,47 // 36(12-62,25)	94,66± 81,54 // 72(36-129)	0,001
EDSS Media ± DS // mediana y P25-P75	2,64 ± 1,66 // 2(1,5-3,75)	2,40 ± 2 // 2(1-3)	0,201
Brote 3 meses previos: sí/no, n(%)	20(71,4%) / 8(28,6%)	4(4,3%) / 88(95,7%)	0,001
Corticoides 3 meses previos: sí/no, n(%)	23(82,1%) / 5(17,9%)	1(1,1%) / 91(98,9%)	0,003
Tratamiento modificador de la enfermedad: sí/no, n(%)	24(85,7%) / 4(14,3%)	76(82,6%) / 16(17,4%)	1
Hora administración tratamiento modificador: Noche/no noche, n(%)	18(64,3%) / 10(35,7%)	58(63%) / 34(37%)	0,92
EVA dolor Media+/-DS // mediana y P25-P75	4,53±3,04 // 5,5(1,25-7)	2,24± 2,6 // 1(0-4)	0,001
Ansiedad Beck: sí/ no, n(%)	15(53,6%) / 13(46,4%)	11(12%) / 81(88%)	<0,001
Depresión Beck: sí/ no, n(%)	18(64,3%) / 10(35,7%)	25(27,2%) / 67(72,8%)	<0,001

Tabla 4 Análisis de regresión logística multivariante para el cálculo de factores independientes asociados a SPI en pacientes con EM

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC 95% para EXP (B)	
							Inferior	Superior
EVA dolor	0,199	0,094	4,474	1	0,034	1,220	1,015	1,468
Brote 3 m previos	1,759	0,788	4,978	1	0,026	5,806	1,238	27,217
Ansiedad Beck	1,459	0,594	6,029	1	0,014	4,300	1,342	13,774
Depresión Beck	0,117	0,621	0,036	1	0,850	1,124	0,333	3,794
Constante	-2,563	0,443	33,523	1	0,000	0,077		

Tabla 5 Comparación de variables de repercusión clínica del SPI en pacientes con EM

Variable	EM con SPI (N=28)	EM sin SPI (N=92)	Valor p
Cuestionario calidad sueño Pittsburgh (PSQI): buena/mala, n(%)	2(7,1%)/ 26(92%)	35(38%)/57(62%)	0,002
Escala somnolencia Epworth (ESS): Normal/ hipersomnia, n(%)	16(57%)/12(42%)	74(80,4%)/18(19,6%)	0,013
Escala modificada del impacto de la fatiga (MFIS)			
No fatiga/fatiga, n (%)	14(50%)/14(50%)	68(73,9%)/24(26,1%)	0,017
Esfuerzo físico:			
-Media±DS // mediana y P25- P75	18,85±11,8//17(9-31)	13,4±11//11,5(3-22)	0,030
Esfuerzo cognitivo:			
-Media±DS // mediana y P25- P75	16,03±11,4//16,5(5-23)	11±10,6 //9 (0,25-20)	0,024
Esfuerzo psicosocial:			
-Media±DS // mediana y P25- P75	4,89± 7,15 // 3 (2-7)	2,86± 3,21 // 2 (0-5)	0,05
Escala EQ-5D: buena/mala, n(%)	4(14,3%)/24(85,7%)	38(41,3%)/54(58,7%)	0,009

Tabla 6 Cuestionario de calidad de sueño de Pittsburg (PSQI)

Variable (*)	Pacientes con EM y SPI (n=28)		Pacientes con EM y sin SPI (n=92)		Valor p
PSQI puntuación global	11,10±4,85	10,5(7,25-14,25)	7,97±5,88	7(4-11)	0,002
PSQI calidad subjetiva de sueño	1,75±0,84	2 (1-2)	1,18±0,82	1 (1-2)	0,002
PSQI latencia de sueño	2,35±1,23	2 (1-2)	1,29±1,08	1 (0-2)	0,006
PSQI duración del sueño	1,35±0,98	1 (1-2)	0,90±0,89	1 (0-1)	0,03
PSQI eficiencia del sueño	1,17±1,096	1 (0-2)	0,59±0,826	0 (0-1)	0,008
PSQI alteraciones del sueño	2,14±1,48	2 (1-2,75)	2,46±3,41	1 (1-2)	0,036
PSQI uso de medicación para dormir	0,96±1,2	0 (0-2)	0,53±1	0 (0-0)	0,028
PSQI disfunción diurna	1,78±0,95	2 (1-2,75)	1,04±1,1	1 (0-2)	0,001

* todos los valores se presentan en función de media ± DS y mediana (P25-P75).

mala calidad de sueño en ambos grupos de sujetos examinados. Así, la puntuación global en el PSQI evidenció que en los pacientes con EM y SPI el insomnio (mala calidad de sueño) era significativamente más prevalente ($p=0,002$) (tabla 5). Como se observa en la tabla 6, al comparar las diferentes subescalas de valoración de este cuestionario, los pacientes con EM y SPI presentaron peor puntuación en todas ellas salvo en el epígrafe correspondiente a las alteraciones del sueño. La puntuación media en la ESS mostró que los pacientes con EM y SPI presentaban mayor grado de somnolencia diurna ($p=0,013$). La fatiga, tanto en su puntuación global en la escala MFIS ($p=0,017$) como en sus subescalas de esfuerzo físico ($p=0,03$), cognitivo ($p=0,024$) y psicosocial ($p=0,05$), también se asociaron con la presencia de SPI. Finalmente, la estimación del paciente de su estado de salud, evaluado mediante el cuestionario de calidad de vida EQ-5D, resultó

significativamente peor en los pacientes con SPI ($p=0,009$) (tabla 5).

Discusión

El SPI es frecuente en pacientes con EM y puede contribuir de forma importante a la reducción en la calidad de vida de estos pacientes. En España, solo hay un estudio realizado en una cohorte de pacientes con EM en Cataluña¹⁸ que indicó que la prevalencia de SPI en pacientes con EM era igual que en la población general (13,2 vs. 9,3%), siendo mayor en mujeres que en hombres.

Los resultados de nuestro estudio confirman, sin embargo, los hallazgos de otros grupos independientes, observándose una mayor prevalencia de SPI en los pacientes con EM que en la población general. Así, nuestro análisis

revela una prevalencia de SPI en pacientes de raza caucásica con EM de un 23,3%, cifra similar a la recogida en trabajos previos^{7,9,11,15,16,28,29}. A diferencia de otros estudios^{18,23}, no hemos introducido un grupo control de voluntarios sanos, tomándose como referencia la prevalencia de SPI en la población general ampliamente descrita en diversas publicaciones^{18,28}. Respecto a la severidad del SPI, en nuestra serie esta ha sido habitualmente moderada-grave, como también ha sido previamente reportado por otros autores^{7,10,30}.

En nuestra cohorte, hemos identificado como potenciales factores de riesgo para padecer SPI el padecimiento de brotes recientes, un menor tiempo de evolución de la enfermedad, así como la presencia de alteraciones del estado de ánimo y de dolor intenso. No se identificaron diferencias en cuanto a la edad y género de los pacientes con SPI, respecto a los que no lo presentaban, lo que concuerda con estudios previos³⁰. Tampoco encontramos asociación entre la forma clínica de EM y el riesgo de sufrir SPI, pero sí con formas activas de la enfermedad, al igual que lo indicado en otras series^{7,11,14,17}. Así, la aparición de sintomatología de SPI fue más prevalente entre los individuos con brotes recientes. Por el contrario, no encontramos diferencias en el grado de discapacidad al comparar ambos grupos de pacientes, siendo este último resultado similar al de otras series de pacientes examinadas⁹. Algunos trabajos han demostrado un mayor riesgo de aparición de SPI en fases avanzadas de la EM¹¹. En nuestro caso, ha ocurrido al contrario, siendo más prevalente este trastorno en los pacientes con menor tiempo de evolución. De tal manera que, este resultado podría sugerir que aquellos pacientes con EM que padecerán SPI lo harán desde las fases tempranas de la enfermedad.

Varios estudios defienden que los trastornos del sueño de los pacientes con EM pueden deberse, al menos en parte, a los efectos de los tratamientos inmunomoduladores (especialmente si se administran por la noche), así como al uso de corticoides^{31,32}. Sin embargo, hasta la fecha no existe ninguna publicación que haya evaluado específicamente el posible impacto de estas terapias en el desarrollo del SPI en pacientes con EM. En nuestro estudio, ninguno de los fármacos modificadores de la enfermedad se asoció de manera significativa con una mayor prevalencia de SPI. En cuanto al tratamiento con corticoides, si bien se relacionó con un mayor riesgo de sufrir SPI, no se pudieron extraer conclusiones definitivas a este respecto, ya que el escaso número de sujetos incluidos en uno de los grupos examinados no permitió completar los análisis estadísticos confirmatorios.

Es bien conocido que algunas alteraciones del ánimo, como la depresión y la ansiedad, son prevalentes en la población con EM⁷. En este sentido, hemos observado que la frecuencia de estos trastornos del humor es superior en pacientes con SPI, estableciéndose una estrecha relación bidireccional en la que los pacientes con EM y peor estado anímico (mayor grado de depresión y ansiedad) tienen más riesgo de sufrir SPI y viceversa^{7,11}.

Respecto a la repercusión clínica del SPI en la población con EM analizada, se evidenció que los pacientes con SPI presentaban a su vez peor calidad de sueño, mayor grado de fatiga e hipersomnia diurna, y peor calidad de vida respecto a los que no presentaban SPI. Tanto la puntuación global del PSQI, como la de sus diferentes subescalas, fue

superior en este grupo de pacientes, con excepción de la subescala «alteraciones del sueño». Teniendo en cuenta que esta subescala puntúa todas aquellas interrupciones que han provocado despertar en la noche (ir al baño, tos, ronquido, etc.), es de suponer que los pacientes sin SPI padecen otras comorbilidades responsables de este resultado, no recogidas en nuestro análisis. Varios autores han señalado que la prevalencia de fatiga es superior en pacientes con EM y SPI⁷. Los resultados de nuestro trabajo confirman esta asociación, viéndose además afectadas las tres esferas (física, cognitiva y psicosocial) de manera destacada. Por otro lado, y como se ha concluido en otros trabajos¹⁴, la presencia de SPI conlleva un mayor grado de somnolencia diurna en el grupo de pacientes con EM y SPI. Al evaluar la estimación que realizan los pacientes de su calidad de vida, hemos obtenido puntuaciones significativamente peores en el grupo de individuos con EM y SPI. Por lo que podemos concluir que, el SPI puede contribuir a la reducción en la calidad de vida de los pacientes con EM.

Se conoce que algunos psicofármacos, en concreto los antidepresivos y ansiolíticos, pueden empeorar la sintomatología del SPI^{11,33,34}. Sin embargo, al analizar la posible relación entre el empleo de esta medicación en nuestra cohorte de pacientes con EM y la presencia de SPI no hemos encontrado diferencias significativas. Una posible explicación sería el mayor consumo de psicofármacos que realizan los enfermos con EM frente a la población general, por distintas comorbilidades que no han sido analizadas en este trabajo. Así, consideramos necesarios más estudios para poder aclarar esta cuestión.

En conclusión, los resultados de este estudio confirman la elevada prevalencia del SPI en la población española con EM, en concreto, en una cohorte andaluza. No hemos identificado ninguna variable demográfica ni tratamiento empleado como factor de riesgo para la aparición de SPI. Por el contrario, una EM activa, con brotes recientes, se relacionó con un mayor riesgo de padecimiento de SPI. Por otro lado, los trastornos del estado del ánimo y la presencia de dolor neuropático también se han asociado de manera significativa con el SPI. Finalmente, en este proyecto también hemos observado un mayor riesgo de mala calidad de sueño, fatiga, somnolencia diurna y peor calidad de vida en pacientes con EM y SPI que en aquellos que no presentan SPI. Por este motivo, consideramos que el SPI debe ser considerado en la evaluación neurológica de pacientes con EM, y así, su identificación precoz y tratamiento adecuado podría mejorar de manera sustancial la calidad de vida global de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sadvnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci.* 1993;20:17–29.
2. Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell A. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil.* 2003;25:1291–303.

3. Weinschenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112:133–46.
4. Crayton HC, Rossman HS. Managing the symptoms of MS: a multimodal approach. *Clin Ther*. 2006;28:445–60.
5. Allen RP, Picchetti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*. 2003;4:101–19.
6. Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: a systematic review. *Sleep Med*. 2011;12:623–34.
7. Aydar G, Kurt S, Kararer Unaldi H, Erkorkmaz U. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2011;65:302–6.
8. Canturk I, Turkes M, Isik N, Aydin T, Arici Duz O, Candan F. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16:S220.
9. Deriu M, Cossu G, Molari A, Murgia D, Mereu A, Ferrigno P, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Mov Disord*. 2009;24:697–701.
10. Fragoso YD, Finkelsztejn A, Gomes S, Kaimen-Maciel DR, Oliveira CL, Lopes J, et al. Restless legs syndrome and multiple sclerosis: a Brazilian multicenter study and meta-analysis of the literature. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69:180–3.
11. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler*. 2008;14:86–93.
12. Mendes A, Abreu P, Mendonca T, Guimaraes J, Reis J, Rio E, et al. Restless legs syndrome and multiple sclerosis: a cohort study. *Mult Scler*. 2010;16:S65.
13. Zambrano GAS, Pena JA, Avila M, Hutton GJ, Rivera VM. Frequency and severity of restless legs syndrome in multiple sclerosis: a population study from southeast Texas. *Neurology*. 2008;70:A334.
14. Li Y, Munger KL, Batool-Anwar S, De Vito K, Ascherio A, Gao X. Association of multiple sclerosis with restless syndrome and other sleep disorders in women. *Neurology*. 2012;78:1500–6.
15. Sorgun MH, Aksun Z, Atalay YB, Yücesan C. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Turk J Med Sci*. 2015;45:1268–73.
16. Vavrova J, Kemlink D, Sonka K, Havrdová E, Horáková D, Pardini B, et al. Restless legs syndrome in Czech patients with multiple sclerosis: an epidemiological and genetic study. *Sleep Med*. 2012;13:848–51.
17. Shaygannejad V, Ardestani PE, Ghasemi M, Meamar R. Restless legs syndrome in Iranian multiple sclerosis patients: a case-control study. *Int. J. Prev. Med*. 2013;4:S189–93.
18. Gómez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J, Saiz A. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13:805–8.
19. Polman CH, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292–302.
20. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
21. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893–7.
22. Walters AC, LeBrocq C, Dahr A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. International restless legs syndrome validation of international restless legs syndrome rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2003;4:121–32.
23. Allen RP, Picchetti D, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelmann JW, et al. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome (IRLSSG) consensus criteria. *Sleep Medicine*. 2014;15:860–73.
24. Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193–213.
25. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540–5.
26. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult. Scler*. 2005;11:76–80.
27. Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. *Med Decis Making*. 2001;21:7–16.
28. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65:1652–3.
29. Manconi M, Fabbri M, Bonanni E, Filippi M, Rocca M, Murri L, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14:534–9.
30. Manconi M, Hutchins W, Feroah TR, Zucconi M, Ferini-Strambi L. On the pathway of an animal model for restless legs syndrome. *Neurol Sci*. 2007;28(Suppl 1):S53–60.
31. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev*. 2010;14:121–9.
32. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann DA, Kraft GH. Beyond fatigue: assessing variables associated with sleep problems and use of sleep medications in multiple sclerosis. *Clinical Epidemiology*. 2010;2:99–106.
33. Yang C, White DP, Winkelmann JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry*. 2005;58:510–4.
34. Bonin B, Vandel P, Kantelip JP. Mirtazapine and restless leg syndrome: a case report. *Therapie*. 2000;55:655–6.