

Hipoxia periférica en el síndrome de piernas inquietas (enfermedad de Willis-Ekbom)



Aaro V. Salminen, MSc
Ville Rimpilä, MSc
Olli Polo, MD, PhD

Dirección para correspondencia a
Aaro V. Salminen:
aaro.salminen@unesta.fi

RESUMEN

Objetivo: Un estudio de casos y controles para medir las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en las piernas, para analizar el rol de la hipoxia o la hipercapnia periférica en la patogénesis del síndrome de piernas inquietas (SPI).

Métodos: La severidad del SPI fue evaluada con un cuestionario estándar. Se realizaron test de inmovilización sugerida 2 veces en 15 pacientes con SPI y en 14 controles sanos. Los pacientes con SPI participaron en los test con y sin tratamiento con pramipexol. Durante los test se midieron las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono periféricos de forma no invasiva en la piel de las piernas y el tórax.

Resultados: Durante la inmovilización, los pacientes con SPI tuvieron menor presión parcial de oxígeno en sus piernas (5,54 vs 7,19 kPa, $p < 0,01$), pero no en el tórax (8,75 vs 8,20 kPa, $p < 0,355$). El SPI más severo se relacionó con mayor gradiente de oxígeno tórax-pie ($r = 0,692$, $p < 0,01$). Los niveles de dióxido de carbono no difirieron entre los grupos. El pramipexol corrigió la hipoxia hacia los niveles observados en los controles (de 5,54 a 6,65 kPa, $p < 0,05$).

Conclusiones: La hipoxia periférica está asociada con la aparición de síntomas de SPI. Una fuerte correlación con la severidad del SPI sugiere un nexo fisiopatológico cercano entre la hipoxia periférica y los síntomas de SPI. Esto está apoyado por la reversión simultánea de la hipoxia y la molestia con el tratamiento dopaminérgico. *Neurology*® 2014;82:1856–1861.

GLOSARIO

IRLSSG = *International Restless Legs Syndrome Study Group* (Grupo Internacional de Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas); **ptCO₂** = presión parcial de dióxido de carbono; **ptO₂** = presión parcial de oxígeno; **SaO₂** = saturación arterial de oxihemoglobina; **SPI** = síndrome de piernas inquietas; **TIS** = test de inmovilización sugerida; **tcCO₂** = dióxido de carbono transcutáneo; **tcO₂** = oxígeno transcutáneo.

El síndrome de piernas inquietas (SPI) está caracterizado por parestesias, típicamente durante el reposo. La sensación molesta está casi exclusivamente presente en la parte más periférica del cuerpo, las piernas.¹ Durante la inmovilización la molestia en las piernas aumenta en un patrón creciente² hasta que llega el alivio al mover las piernas. Los síntomas son efectivamente controlados con el tratamiento dopaminérgico.³

El origen del SPI es actualmente debatido. Recientemente, varios estudios han encontrado evidencia de anomalías en la vasculatura periférica de pacientes con SPI, originalmente sugerido por el pionero del SPI Karl-Axel Ekbom en 1945.⁴ Las anomalías microvasculares también han sido sugeridas por estudios de flujo sanguíneo⁵ como también por estudios genéticos y se demuestra una posible participación del óxido nítrico.⁶ La regulación positiva del factor de crecimiento endotelial vascular⁷ y la tortuosidad capilar⁸ en las piernas de los pacientes con SPI proveen evidencia indirecta de hipoxia periférica. Sin embargo, la hipoxia no ha sido demostrada en los pacientes con SPI. Debido a que las vías de hipoxia pueden ser activadas por otros mecanismos en condiciones normóxicas,⁹ se requiere la medición directa del oxígeno para determinar si la hipoxia tiene un rol en la activación de estas vías.

La presión parcial de oxígeno y de dióxido de carbono (ptO₂ y ptCO₂) en el tejido son afectadas por la perfusión sanguínea a través de la microvasculatura, además de por el contenido arterial de oxígeno. Por lo tanto, nosotros planteamos la hipótesis de que las anorma-

lidades microvasculares sugeridas resultarían en niveles anormales de ptO_2 y $ptCO_2$ en pacientes con SPI durante el período sintomático. En este estudio, utilizamos mediciones transcutáneas para evaluar los niveles de oxígeno y el dióxido de carbono en tejidos periféricos en pacientes con SPI con y sin terapia dopaminérgica.

MÉTODOS Sujetos. Un total de 29 sujetos fueron incluidos en el estudio: 15 pacientes con SPI idiopático previamente diagnosticado y en tratamiento con pramipexol, y 14 controles pareados por edad y sexo sin síntomas de SPI en el sujeto o en la familia cercana. El diagnóstico de SPI fue confirmado por un especialista experimentado en medicina del sueño y SPI (autor O.P.), de acuerdo con los criterios diagnósticos estándar.¹⁰ Todos los sujetos con otras condiciones médicas significativas fueron excluidos. Todos los sujetos en el grupo de SPI tenían niveles de ferritina en plasma por encima de 15 $\mu\text{g/L}$ en mediciones previas.

Procedimientos. El pramipexol de los pacientes con SPI fue discontinuado al menos 2 semanas antes de comenzar el estudio. Luego de 2 semanas sin pramipexol, la severidad del SPI fue evaluada con la escala estándar del *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG, Grupo Internacional de Estudio del SPI).¹¹ Se realizaron 2 sesiones de test de inmovilización sugerida (TIS) en un laboratorio de sueño, 2 y 4 horas antes de la hora de dormir. El TIS es una prueba estandarizada para evaluar objetivamente los síntomas de SPI.¹² Se recomiendan múltiples TIS para la evaluación precisa de los síntomas.¹³ Las sesiones de TIS duraron 60 minutos, durante los cuales se les pedía a los pacientes que descansaran en la cama en una posición semisentada y que eviten mover las piernas voluntariamente. No se les permitió dormir ni hablar, ni leer, ni otra actividad estimulante, durante las pruebas. Dos días después del primer TIS se reinició el tratamiento con pramipexol a la dosis efectiva que el paciente estaba tomando antes de suspenderla (rango de dosis entre 0,25 y 0,50 mg). Durante la segunda noche con pramipexol, los pacientes volvieron al centro del estudio para 2 sesiones consecutivas de TIS. Los sujetos controles no tomaron ninguna medicación dopaminérgica.

Durante los TIS, se midió la saturación arterial de oxihemoglobina (SaO_2) en el segundo dedo del pie. Las señales de dióxido de carbono y oxígeno transcutáneo ($tcCO_2$ y tcO_2)

fueron registradas simultáneamente, tanto en el tórax como en la planta del pie, con dispositivos TCM4 unidos a sensores Severinghaus tipo E5280 (Radiometer, Copenhagen, Dinamarca). Los factores de corrección de Severinghaus y metabólico fueron deshabilitados de los dispositivos para medir las presiones parciales de gas en los tejidos, en vez de estimar los valores arteriales. El gradiente tórax-pie de los niveles de oxígeno y dióxido de carbono (por ej., gradiente $ptO_2 = ptO_2$ [tórax] - ptO_2 [pie]) fueron calculados para estimar la distribución de los gases entre las partes central y periférica del cuerpo. Durante el TIS, se les pidió a los sujetos que registraran cada 5 minutos el nivel de molestia en las piernas, con una escala que iba desde la no molestia (valor 0) a la máxima molestia (valor 10). En cada punto del tiempo, se registraban las mediciones de $tcCO_2$, tcO_2 y SaO_2 . En el análisis se utilizó un valor medio de estos parámetros.

Métodos estadísticos. Probamos 3 hipótesis primarias para las mediciones de oxígeno y dióxido de carbono: (1) las presiones parciales periféricas están alteradas en los pacientes con SPI, (2) las presiones parciales medidas mostraron correlación con el puntaje en la escala de IRLSSG de severidad del SPI y (3) los niveles periféricos se ven modificados con el tratamiento con pramipexol en pacientes con SPI. Los valores de dióxido de carbono y oxígeno entre los pacientes y los controles fueron comparados en cada momento durante el TIS con la prueba de 2 colas de Mann-Whitney. Las mediciones en pacientes con SPI con y sin medicación fueron comparadas con la prueba de 2 colas de *Wilcoxon signed-rank*. Las correlaciones fueron evaluadas con el coeficiente Spearman de correlación de rangos.

Aprobaciones estándar de protocolo, registros y consentimiento de pacientes. El estudio fue aprobado por el comité de ética local (Pirkanmaa Hospital District, Tampere, Finlandia). Todos los pacientes firmaron el consentimiento antes de cualquier procedimiento del estudio.

RESULTADOS Los grupos de pacientes y sujetos control eran comparables en edad y sexo. Las edades medias eran 57.1 y 56.6 años, respectivamente. Siete de los 15 pacientes y 6 de los 14 controles eran mujeres. Todos los pacientes habían sido previamente diagnosticados con SPI idiopático. La severidad media del SPI luego de la interrupción del pramipexol fue de 23,7 en el grupo de pacientes con SPI. Un sujeto en cada grupo tuvo que ser excluido por una calidad de registro transcutáneo insuficiente. Los pacientes con SPI que no tenían síntomas significativos de SPI (severidad en la escala de IRLSSG < 15, n = 3) 2 semanas después de la interrupción del pramipexol, fueron excluidos del análisis que comparó pacientes con SPI y controles, pero no del análisis de correlación entre la severidad del SPI y los valores medidos.

Los valores medios de molestia subjetiva, ptO_2 , $ptCO_2$ y SaO_2 , durante el TIS en los diferentes grupos de pacientes están representados en la tabla. Los niveles de ptO_2 y $ptCO_2$ en el tórax no fueron diferentes entre el grupo de pacientes y controles. Por otro lado, los pacientes con SPI tenían menores niveles de oxígeno en las piernas durante el TIS en comparación con los controles. También el gradiente tórax-pie de ptO_2 fue significativamente diferente entre los 2 grupos. No hubo diferencia entre los grupos en cuanto a las mediciones de dióxido de carbono o SaO_2 .

El gradiente de ptO_2 tuvo una fuerte correlación estadística significativa con la severidad del SPI:

Tabla	Valores medios de molestia y presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono durante el TIS				
	SPI	Control	p	SPI (PPX)	p
Molestia	4,2	0,1 ^a	< 0,001	1,6 ^a	< 0,001
ptO_2 pie, kPa	5,54	7,19 ^b	< 0,01	6,65 ^c	< 0,05
ptO_2 tórax, kPa	8,75	8,20	0,355	7,86	0,156
Gradiente ptO_2 , kPa	3,22	0,93 ^b	< 0,01	1,21 ^c	< 0,05
$ptCO_2$ pie, kPa	6,82	6,92	0,955	7,24	0,173
$ptCO_2$ tórax, kPa	6,69	6,80	0,710	7,16	0,117
Gradiente $ptCO_2$, kPa	-0,12	-0,11	0,691	-0,04	0,594
SaO_2	97,7%	97,7%	0,955	97,5%	0,477

Abreviaturas: PPX = pramipexol; SPI = síndrome de piernas inquietas; SaO_2 = saturación arterial de oxihemoglobina; TIS = test de inmovilización sugerido.

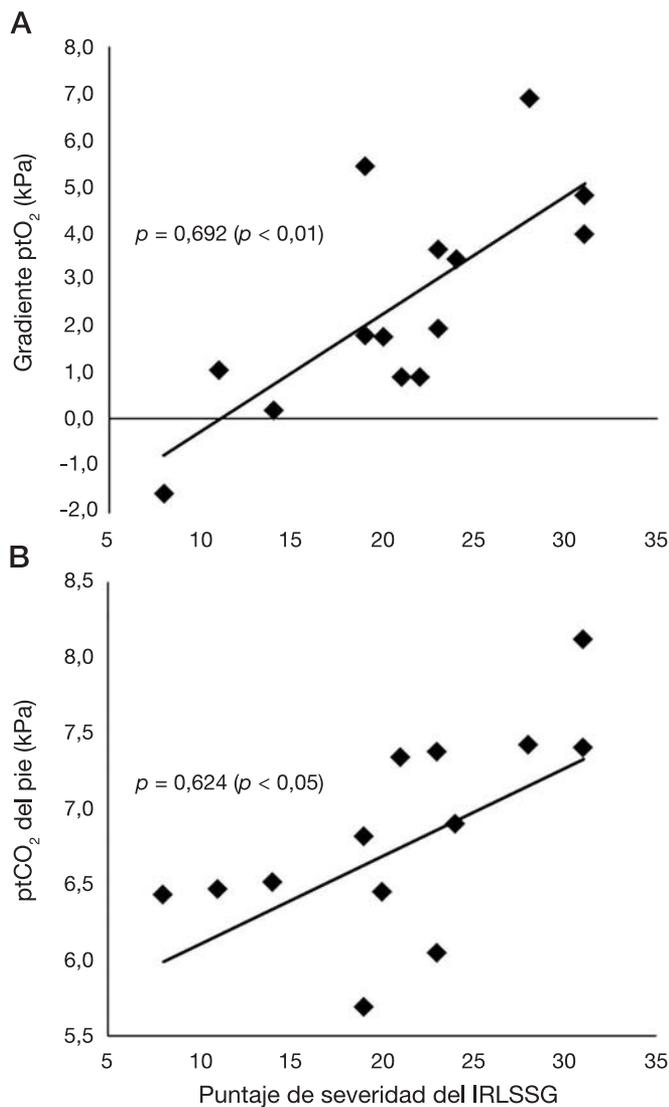
Los valores de SPI y control representan la media. La molestia subjetiva fue evaluada con una escala del 0 al 10. Las mediciones fueron realizadas en pacientes con SPI en 2 ocasiones (PAX *on* y *off*). En los controles sanos, los valores son la media de 4 sesiones de TIS medidas durante 2 tardes. Los valores de p se muestran comparados con pacientes sin medicación con SPI.

^a p < 0,001.

^b p < 0,01.

^c p < 0,05.

Figura 1 Regresión lineal del gradiente tórax-pie de ptO_2 y $ptCO_2$ de pie vs severidad del síndrome de piernas inquietas



Valores del gradiente tórax-pie de la presión parcial de oxígeno (ptO_2 , A) y presión parcial de dióxido de carbono ($ptCO_2$, B) en el pie graficados en relación con el puntaje de la escala de severidad del *Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG, Grupo Internacional de Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas).

cuanto más severo era el SPI del paciente, mayor era la diferencia en el ptO_2 entre el tórax y la periferia (correlación de Spearman $\rho = 0,692$; $p < 0,01$). Además, cuanto más severos eran los casos de SPI, mayores eran los niveles de $ptCO_2$ absolutos en las piernas ($\rho = 0,624$; $p = 0,05$). Los gráficos de dispersión de estos parámetros, graficados contra la severidad del SPI, se muestran en la figura 1. Las otras mediciones de oxígeno y dióxido de carbono no se correlacionaron significativamente con la severidad del SPI en la población de nuestros pacientes (ptO_2 del pie: $\rho = -0,404$; $p = 0,152$ y gradiente $ptCO_2$: $\rho = -0,463$; $p = 0,095$).

El reinicio del pramipexol no tuvo un efecto en el ptO_2 del tórax, pero aumentó la media del ptO_2 del pie y, por lo tanto, redujo el gradiente ptO_2 durante el TIS (tabla). Los niveles o distri-

bución de dióxido de carbono no cambiaron con el tratamiento.

La figura 2 muestra la evolución de las mediciones de oxígeno y dióxido de carbono, como también de la molestia subjetiva, durante el TIS en cada población de pacientes. Aunque los efectos del pramipexol en el $ptCO_2$ del pie no fueron significativos al compararlos con los niveles medios durante el TIS, el efecto fue significativo en varios puntos individuales del tiempo durante la prueba, especialmente hacia el final de la inmovilización. El efecto del pramipexol en el ptO_2 del pie no fue estadísticamente significativo en algunos puntos del tiempo.

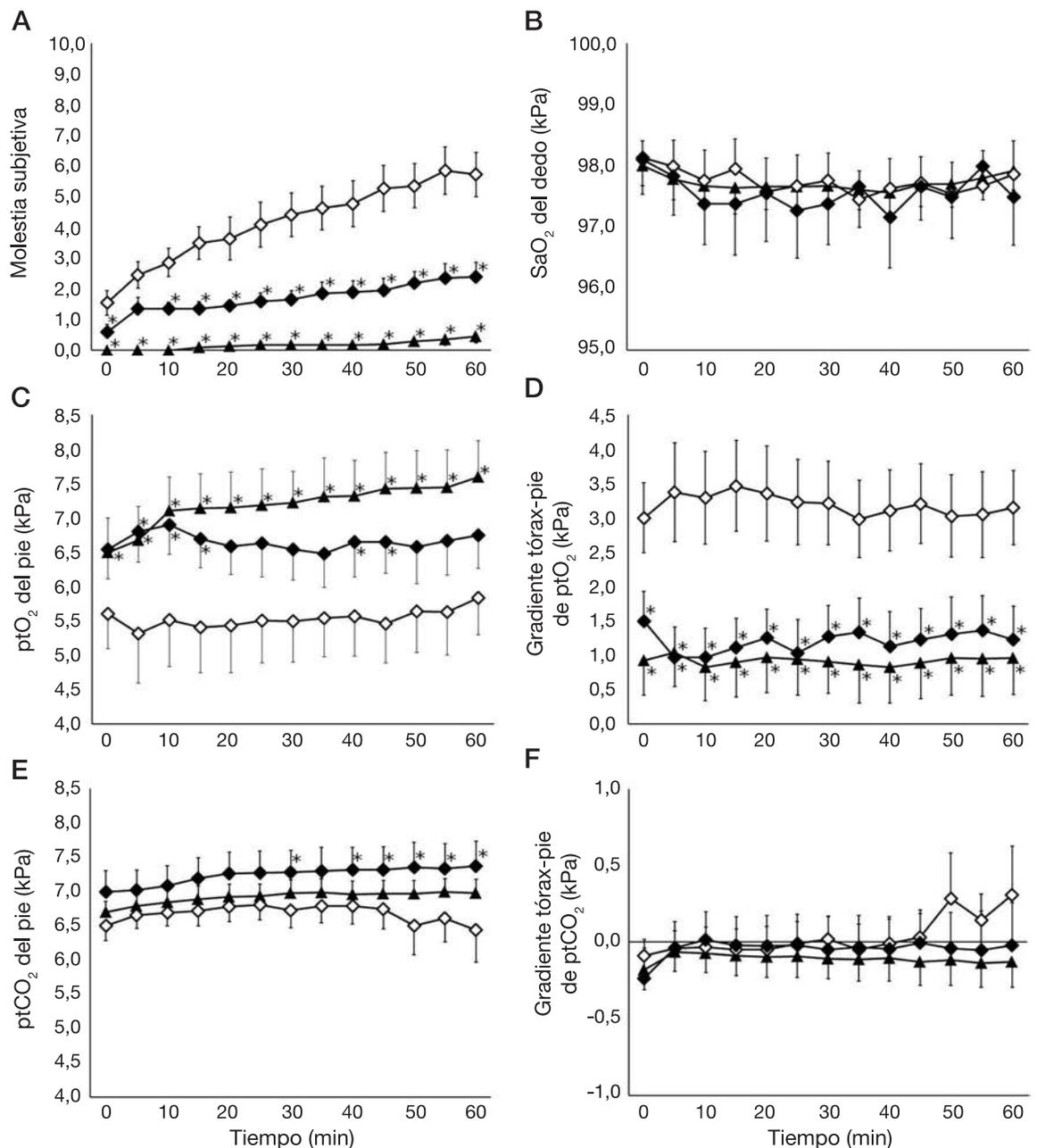
En los casos más severos de SPI ($n = 3$, severidad en la escala IRLSSG entre 28 y 31), los patrones de movimiento de las piernas y el ptO_2 medido en el pie estuvieron relacionados cercanamente durante el TIS (ejemplo en la figura 3): el ptO_2 fue disminuyendo espontáneamente cuando las piernas estaban quietas y relajadas. Cuando ocurría un movimiento, el nivel de oxígeno aumentaba momentáneamente y volvía a reducirse luego de la relajación. Este patrón no fue observado en casos de SPI leve a moderado.

DISCUSIÓN Los primeros estudios en SPI se han enfocado en el SNC. Nuestros datos se agregan a la gran cantidad de evidencia que sugiere la hipótesis de que fenómenos periféricos también contribuyen con la fisiopatología del SPI. El nuevo hallazgo más importante en nuestro estudio es la demostración de la hipoxia periférica en los pacientes con SPI y su cercana relación con la severidad del SPI, apoyando la hipótesis de anomalías microvasculares en el SPI. Además, la restauración de la oxigenación periférica con el pramipexol, la terapia de primera línea para el SPI,¹⁴ es coherente con la idea de que la hipoxia periférica puede no sólo estar involucrada con la generación de los síntomas, sino que su corrección puede mediar también algunos de los efectos del tratamiento. Estos hallazgos son consistentes con nuestra hipótesis de que los sistemas periféricos están involucrados en la fisiopatología del SPI.

No es probable que la ptO_2 reducida en los pacientes con SPI pueda haber sido causada por cambios en la presión parcial de oxígeno arterial, porque no se encontraron cambios en la SaO_2 periférico. Para controlar posibles sesgos de diferencias sistémicas individuales en la oxigenación de la piel, la ptO_2 y la $ptCO_2$ fueron medidas simultáneamente en la piel del tórax. Las mediciones en el tórax no mostraron diferencias entre los 2 grupos de pacientes. Estos hallazgos demuestran que en el SPI, los niveles de oxígeno reducidos son específicos de las partes periféricas del cuerpo y no son un fenómeno sistémico.

Hubo una fuerte correlación positiva entre la severidad de los síntomas de SPI cuando no estaban con pramipexol y el gradiente tisular tórax-pie de oxígeno. Esto sugiere que la hipoxia periférica no es sólo un hallazgo circunstancial durante el momento de la inmovilización, sino también una característi-

Figura 2 Desarrollo de molestia, y oxígeno y dióxido de carbono durante el TSI



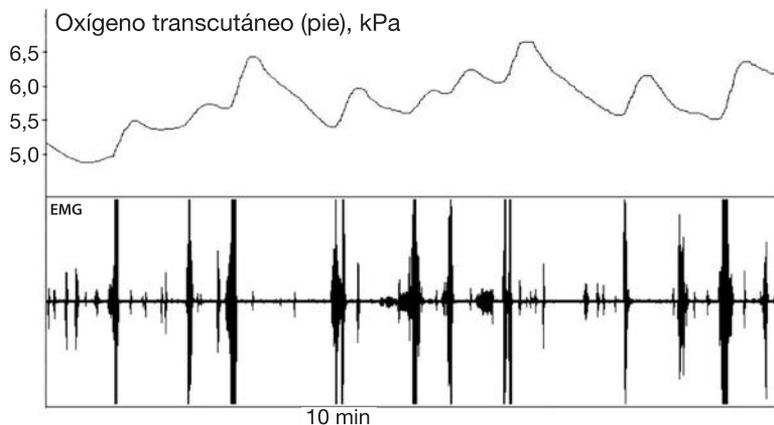
Evolución de la molestia subjetiva (A), la saturación de oxihemoglobina (B), y las presiones parciales del pie y los gradientes tórax-pie de presiones parciales de oxígeno (ptO₂, C y D) y dióxido de carbono (ptCO₂, E y F) durante el TSI. Los sujetos de los grupos son pacientes con SPI sin tratamiento (◇), pacientes con SPI que reciben pramipexol (◆) y controles sanos (▲). * $p < 0,05$ comparado con el grupo con SPI sin tratamiento. SaO₂ = saturación arterial de oxihemoglobina; SPI = síndrome de piernas inquietas; TIS = test de inmovilización sugerida.

ca relacionada estrechamente con la queja subjetiva en el SPI. Este hallazgo apoya la participación de la hipoxia en la fisiopatología del SPI, ya sea como desencadenante primario o como un fenómeno secundario estrechamente relacionado.

La baja ptO₂ en las extremidades, característica en el SPI, fue corregida con una dosis estándar de pramipexol. El tratamiento resolvió simultáneamente la molestia del SPI. Se piensa que los mecanismos de acción de los agonistas dopaminérgicos en el SPI son a nivel del SNC,¹⁵ aunque el sitio de

acción exacto no ha sido todavía identificado. Los receptores de dopamina están presentes en todo el cuerpo. En las arterias sistémicas,¹⁶ la dopamina es un potente vasodilatador arterial¹⁷ y aumenta el flujo sanguíneo en el tejido celular subcutáneo y en los músculos esqueléticos periféricos.¹⁸ El redireccionamiento del flujo sanguíneo hacia la periferia podría potencialmente explicar nuestros hallazgos. El hecho de que el pramipexol corrija simultáneamente tanto la molestia subjetiva del SPI como la oxigenación periférica, podría apoyar

Figura 3 Movimientos y patrones de ptO_2 durante el TIS



Un ejemplo de un registro de TIS de un paciente con un síndrome de piernas inquietas severo (severidad en la escala IRLSSG = 31), en quien el ptO_2 disminuyó antes y aumentó después de los movimientos. El paciente estaba relatando máxima molestia (10/10) al momento del registro. IRLSSG = *International Restless Legs Syndrome Study Group* (Grupo Internacional de Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas).

la existencia de un nexo fisiopatológico entre los 2 fenómenos.

Los niveles basales de $ptCO_2$ no fueron significativamente diferentes en ambos grupos. Sin embargo, hubo una correlación positiva entre la severidad del SPI y la $ptCO_2$ de la pierna durante el TIS: niveles mayores de $ptCO_2$ estuvieron asociados con síntomas más severos de SPI. Esperábamos encontrar una diferencia en los niveles de dióxido de carbono entre los grupos que reflejara un compromiso del flujo sanguíneo en los miembros inferiores. El hallazgo podría significar que en vez de un flujo sanguíneo reducido, otros mecanismos, como un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos periféricos, también deberían ser considerados. El pramipexol no tuvo un efecto sobre la $ptCO_2$ en las piernas, pero el efecto fue significativo en puntos de tiempo aislados al final del TIS. Se necesitaría una población mayor para analizar este efecto con mayor detalle.

En los casos más severos de SPI, el patrón de fluctuación de oxígeno tisular y la aparición de movimientos de las piernas se pareció mucho al patrón en ascenso de los síntomas de SPI. La similitud entre el patrón de síntomas subjetivos y las mediciones objetivas aporta mayor evidencia sobre una conexión cercana entre los niveles periféricos de ptO_2 y la molestia en el SPI.

Estos hallazgos implican que el aporte de oxígeno insuficiente en la periferia tiene un rol en la patogénesis del SPI. La hipoxia periférica podría ser el desencadenante primario del SPI, irritando a los nervios periféricos aferentes. Se ha sugerido que las señales aferentes desde los nervios musculares podrían estar involucradas en la generación de los síntomas de SPI mediante el modelo fisiopatológico A11.¹⁹ La irritación de estas fibras nerviosas en la periferia podría desencadenar las sensaciones in-

cómodas a través del sistema nociceptivo. Por otro lado, la hipoxia podría ser un fenómeno secundario debido a las deficiencias en el metabolismo del hierro, frecuentemente asociadas con el SPI.²⁰ Se ha demostrado un metabolismo anormal de hierro, no sólo en los ganglios basales del cerebro, sino también en los linfocitos sanguíneos.²¹ El metabolismo anormal de hierro en el tejido cutáneo periférico podría comprometer la absorción tisular de oxígeno y explicar los presentes hallazgos. Sin embargo, se necesitan más datos para avanzar con esta hipótesis.

La hipoxia periférica podría explicar algunos de los primeros hallazgos en el SPI. Podría darle una explicación a la regulación positiva del factor de crecimiento endotelial vascular en los músculos esqueléticos de las piernas en el SPI,⁷ como también a la tortuosidad capilar en los músculos esqueléticos de los mismos tejidos.⁸ Estos 2 hallazgos son signos de hipoxia tisular. El SPI también ha sido asociado con la activación de una proteína inducible por hipoxia (HIF-1) en la sustancia nigra,²² pero este marcador de hipoxia no ha sido analizado en los tejidos periféricos. El rol central de la hipoxia en la patogénesis del SPI también podría explicar la alta prevalencia de síntomas de SPI en los trastornos asociados a hipoxia, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica²³ o la apnea obstructiva del sueño.²⁴ Además, el posible uso beneficioso de diferentes dispositivos de compresión en el SPI²⁵ podría explicarse mediante la participación del oxígeno periférico en la patogénesis del SPI.

El efecto simultáneo del pramipexol tanto en los niveles periféricos de oxígeno como en los síntomas de SPI podría apoyar más aún el rol primario de la hipoxia en la fisiopatología del SPI. Si la hipoxia fuera un desencadenante primario de los síntomas de SPI, la corrección de los niveles de oxígeno periféricos mediante la terapia dopaminérgica suprimiría eficientemente los síntomas. Un estudio reciente mostró que los efectos cerebrales de los agentes dopaminérgicos no son necesarios para el efecto terapéutico sobre los movimientos periódicos de las piernas en un paciente con una lesión medular completa.²⁶ Los datos presentados aquí sugieren la hipótesis de que lo mismo podría ser cierto en el SPI.

En este estudio, utilizamos el método transcutáneo para evaluar la ptO_2 y la $ptCO_2$. La oximetría de pulso es la técnica convencional para evaluar la oxigenación, midiendo la SpO_2 . Los niveles de ptO_2 y la $ptCO_2$ son afectados por la SpO_2 , pero también por la perfusión sanguínea, y son por lo tanto sensibles a la vasoconstricción. Las mediciones transcutáneas pueden ser utilizadas para estimar de forma no invasiva los niveles de ptO_2 y $ptCO_2$ en el tejido cutáneo.²⁷ El O_2 transcutáneo es utilizado en el diagnóstico de insuficiencia vascular periférica,²⁸ y concuerda con las mediciones de oxígeno mediante RM en algunos grupos de pacientes.²⁹ El CO_2 transcutáneo se utiliza para evaluar la isquemia de miembros en cirugías.³⁰ Por lo tanto, creemos que el tCO_2 y el $tcCO_2$ son los métodos más apropiados para monitorear de forma continua la ptO_2 y la $ptCO_2$ en la piel.

Hay varias limitaciones para la interpretación de nuestros resultados. Aunque el método de tcO_2 ha mostrado tener una correlación con las mediciones por RM del contenido de oxígeno en el tejido muscular subyacente,²⁹ este método sigue estando insuficientemente validado en diferentes poblaciones de pacientes. La señal podría ser afectada por varios factores, incluso la vasoconstricción.³¹ La interpretación de la señal es por lo tanto difícil y puede no correlacionarse completamente con la prO_2 de los tejidos subyacentes. Otra limitación es que este es el primer estudio que explora la conexión entre el SPI y los niveles de oxígeno periférico, y los resultados requieren confirmación en futuros estudios, tal vez en poblaciones mayores de pacientes.

En conjunto, nuestros datos aportan varios hallazgos que aumentan la evidencia de la participación de factores periféricos en la fisiopatología del SPI. Estos hallazgos son consistentes para apoyar la asociación entre el SPI y la hipoxia periférica, y aportan una explicación para la activación de vías de hipoxia en el SPI previamente descripta. Además, nuestros datos aportan un nuevo mecanismo de acción potencial de la terapia dopaminérgica en la supresión del SPI.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Aaro V. Salminen: borrador o revisión del manuscrito, concepto o diseño del estudio, análisis o interpretación de datos, adquisición de datos. Ville Rimpilä: borrador o revisión del manuscrito, concepto o diseño del estudio. Olli Polo: borrador o revisión del manuscrito, concepto o diseño del estudio, análisis o interpretación de datos, adquisición de datos, supervisión o coordinación del estudio.

RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Richard Allen y a la Dra. Claudia Trenkwalder por sus consejos en el diseño del estudio.

FONDOS PARA EL ESTUDIO

Apoiado por el Tuberculosis Foundation of Tampere, Finlandia.

DECLARACIÓN DE INTERESES

A. Salminen y V. Rimpilä no tiene nada que declarar relevante al manuscrito. O. Polo ha recibido honorarios por charlas de ResMed, Pfizer Inc. y GlaxoSmithKline. Ir a Neurology.org para declaraciones completas.

Recibido el 9 de noviembre de 2013. Aceptado en su formato final el 12 de febrero de 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karroum EG, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2012;320:26–31.
2. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000;62:623–628.
3. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a doubleblind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938–943.
4. Ekblom KA. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand* 1945;158:1–123.
5. Anderson KN, Di Maria C, Allen J. Novel assessment of microvascular changes in idiopathic restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *J Sleep Res* 2013;22:315–321.
6. Winkelmann J, Lichtner P, Schormair B, et al. Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1)

- gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2008;23:350–358.
7. Wählin-Larsson B, Ulfberg J, Aulin KP, Kadi F. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. *Muscle Nerve* 2009;40:556–561.
 8. Wählin-Larsson B, Kadi F, Ulfberg J, Aulin KP. Skeletal muscle morphology in patients with restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2007;58:133–137.
 9. Dery MA, Michaud MD, Richard DE. Hypoxia-inducible factor 1: regulation by hypoxic and non-hypoxic activators. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:535–540.
 10. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, 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;4:101–119.
 11. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121–132.
 12. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324–329.
 13. Garcia-Borreguero D, Kohlen R, Boothby L, Tzonova D, Larrosa O, Dunkl E. Validation of the multiple suggested immobilization test: a test for the assessment of severity of restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep* 2013;36:1101–1109.
 14. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohlen R, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385–1396.
 15. Thorpe AJ, Clair A, Hochman S, Clemens S. Possible sites of therapeutic action in restless legs syndrome: focus on dopamine and alpha2delta ligands. *Eur Neurol* 2011;66:18–29.
 16. Amenta F, Barili B, Bronzetti E, Felici L, Mignini F, Ricci A. Localization of dopamine receptor subtypes in systemic arteries. *Clin Exp Hypertens* 2000;22:277–288.
 17. McNay JL, Goldberg LI. Comparison of the effects of dopamine, isoproterenol, norepinephrine and bradykinin on canine renal and femoral blood flow. *J Pharmacol Exp Ther* 1966;151:23–31.
 18. Eliassen P, Klemp P, Vagn Nielsen H, Crone P. Subcutaneous and muscle blood flow during dopamine infusion in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49:43–47.
 19. Clemens S, Rye DB, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125–130.
 20. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22(suppl 18):S440–S448.
 21. Earley CJ, Ponnuru P, Wang X, et al. Altered iron metabolism in lymphocytes from subjects with restless legs syndrome. *Sleep* 2008;31:847–852.
 22. Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, Podskalny GD, Connor JR. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol* 2011;18:1329–1335.
 23. Kaplan Y, Inonu H, Yilmaz A, Ocal S. Restless legs syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Neurol Sci* 2008;35:352–357.
 24. Lakshminarayanan S, Paramasivan KD, Walters AS, Wagner ML, Patel S, Passi V. Clinically significant but unsuspected restless legs syndrome in patients with sleep apnea. *Mov Disord* 2005;20:501–503.

25. Lettieri CJ, Eliasson AH. Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: a prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Chest* 2009;135:74–80.
26. Salminen AV, Manconi M, Rimpila V, et al. Disconnection between periodic leg movements and cortical arousals in spinal cord injury. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1207–1209.
27. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med* 2005;31:1316–1326.
28. Byrne P, Provan JL, Ameli FM, Jones DP. The use of transcutaneous oxygen tension measurements in the diagnosis of peripheral vascular insufficiency. *Ann Surg* 1984;200:159–165.
29. Partovi S, Aschwanden M, Jacobi B, et al. Correlation of muscle BOLD MRI with transcutaneous oxygen pressure for assessing microcirculation in patients with systemic sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:845–851.
30. Sugimoto I, Ohta T, Ishibashi H, et al. Transcutaneous carbon dioxide tension for the evaluation of limb ischemia. *Surg Today* 2009;39:9–13.
31. Healey CJ, Fedullo AJ, Swinburne AJ, Wahl GW. Comparison of noninvasive measurements of carbon dioxide tension during withdrawal from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1987;15:764–768.