

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON TALASEMIA MINOR

TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

“GRADO DE MEDICINA”

Presentado por:

Diego Fernández Barranco

Tutor:

DR. Francisco Javier Puertas Cuesta

Valencia, 16 de junio de 2021

ÍNDICE

I. ABREVIATURAS	Pág. 5
II. RESUMEN	Pág. 7
III. ABSTRACT	Pág. 8
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	Pág. 9
V. INTRODUCCIÓN	Pág.10
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	Pág.42
VII. RESULTADOS	Pág.58
VIII. DISCUSIÓN	Pág.99
IX. CONCLUSIÓN	Pág.109
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág.110
XI. ANEXOS	Pág.117

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento del SPI	Pág. 29
Figura 2. Algoritmo de cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de la talasemia menor.	Pág. 40
Figura 3. Resumen gráfico de las causas de los 395 pacientes excluidos	Pág. 62
Figura 4. Resumen gráfico de las enfermedades secundarias de los 55 pacientes excluidos por este motivo	Pág. 63
Figura 5. Distribución de los pacientes con SPI en función del sexo	Pág. 65
Figura 6. Proporción de pacientes con síntomas de SPI en función de los rangos de edad	Pág. 66
Figura 7. Proporción de pacientes con síntomas de SPI en función del sexo y los rangos de edad	Pág. 68
Figura 8. Número de pacientes que presentan síntomas del SPI (1)	Pág. 78
Figura 9. Número de pacientes que presentan síntomas del SPI (2)	Pág. 79
Figura 10. Número de síntomas de SPI por pacientes	Pág. 80
Figura 11. Número de pacientes con síntomas del SPI según intensidad	Pág.93
Figura 12. Número de pacientes con síntomas del SPI según intensidad y sexo	Pág. 95
Figura 13. Número de pacientes con síntomas del SPI según intensidad y rango de edad	Pág. 98

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios clínicos y fenómenos asociados de SPI	Pág. 21
Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de aumento	Pág. 26
Tabla 3. Variables de estudio	Pág. 47
Tabla 4. Variables principales del estudio	Pág. 49-51
Tabla 5. Variables secundarias del estudio	Pág. 52-54
Tabla 6. Porcentajes y resultados de los pacientes excluidos en el estudio	Pág. 59-61
Tabla 7. Porcentajes y resultados de los pacientes incluidos en el estudio	Pág. 61
Tabla 8. Resultados de las variables del estudio de los diagnosticados del SPI	Pág. 69
Tabla 9. Resultados de datos generales y valores analíticos de los casos diagnosticados del SPI	Pág. 70
Tabla 10. Resultado de las variables principales del estudio	Pág. 71-74
Tabla 11. Resultado de las variables principales del estudio según la intensidad	Pág. 75-77
Tabla 12. Resultado de las variables principales del estudio según sexo	Pág. 81-86
Tabla 13. Resultado de las variables principales del estudio según rango de edad	Pág. 88-92

I. ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BCL11A: Gen BAF Chromatin Remodeling Complex Subunit

BTBD9: Gen BTB Domain Containing 9

Ca²⁺: Calcio

CRISPR: Clustered regularly interspaced short palindromic repeats

CRBN: Gen Cereblon

DSM-5: Manual de diagnóstico y tratamiento de trastornos mentales

D1/D2/D3: Receptores dopaminérgicos tipo 1, 2 y 3

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EE.UU: Estados Unidos

EPO: Eritropoyetina

FDA: Food and Drug Administration

Hb: Hemoglobina

HbA1C: Hemoglobina glicosilada

HIF-1 α : Factor 1-alfa inducible por hipoxia

HIF-2 α : Factor 2-alfa inducible por hipoxia

ICSD-3: Clasificación Internacional de trastornos del sueño

IOX1: Inhibidor de la histona desmetilasa que regula la expresión de α -globina

IRLSSG: International Restless Legs Syndrome Study Group

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

LBXCOR1: Gen LBX1 Corepressor 1

LJPC-401: Quelante del hierro

MAP2K5: Gen Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 5

MEIS1: Gen Meis Homeobox 1

MEIS2: Gen Meis Homeobox 2

ORF7: Proteína que se une al grupo hemo para evitar que el coronavirus entre en las células huésped.

PTG-300: Quelante del hierro

PTPRD: Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type D

RGPD: Reglamento General de Protección de Datos)

RLS: Restless Legs Syndrome

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SKOR1: Gen SKI Family Transcriptional Corepressor 1

SPI: Síndrome de Piernas Inquietas

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TIBC: Capacidad total de fijación de hierro

TMPRSS6: Transmembrane Serine Protease 6

TOX3: Gen TOX High Mobility Group Box Family Member 3

UIBC: Capacidad de fijación de hierro insaturado

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VIT-2763: Inhibidor de la ferroportina

WED: Enfermedad de Willis-Ekbom

II. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El Síndrome de Piernas Inquietas es un trastorno neurológico incapacitante, de causa desconocida y poco diagnosticada. La incidencia en los últimos años está en aumento con una prevalencia entre el 2-10%. Se ha descrito relación con otras enfermedades como la celiaquía, la artritis reumatoide, la fibromialgia, pero la asociación más frecuente se establece con pacientes que presentan déficit de hierro y también de otras anemias no ferropénicas como la anemia falciforme (discusión).

HIPÓTESIS. El Síndrome de Piernas Inquietas tiene mayor prevalencia en pacientes diagnosticados de talasemia menor.

OBJETIVOS. Determinar la prevalencia y severidad del Síndrome de Piernas Inquietas en pacientes diagnosticados de talasemia menor y comparar la prevalencia obtenida en el estudio con la literatura revisada.

MATERIAL Y MÉTODOS. El estudio fue realizado a pacientes mayores de 18 y menores de 75 años diagnosticados de talasemia menor mediante un cuestionario validado por IRLSSG de forma telefónica entre el 12 mayo de 2021 y el 29 de mayo de 2021, tras la aceptación por parte del Comité de Ética de Investigación (CEI) del Hospital Universitario La Ribera.

RESULTADOS. La muestra fue de 303 pacientes diagnosticados de talasemia menor. De este total, 225 contestaron negativamente a las preguntas del cuestionario, un 74.26%. Los 78 pacientes restantes cumplían criterios diagnósticos de SPI, un 25.71%. De los 78 pacientes un 78% son mujeres (61 pacientes) y un 22% son hombres (17 pacientes). La intensidad media del SPI es moderada-fuerte en un 61.54% de los pacientes (48 pacientes).

CONCLUSIONES. El Síndrome de Piernas Inquietas es más frecuente en pacientes diagnosticados de talasemia menor que la prevalencia esperada en la población general.

Síndrome de Piernas Inquietas - Trastorno del movimiento - Talasemia menor

III. ABSTRACT

INTRODUCTION: Restless Legs Syndrome is a disabling neurological disorder of unknown and underdiagnosed cause. The incidence in the last years is increasing with prevalence between 2-10%. A relationship has been described with other illnesses such as celiac disease, rheumatoid arthritis, fibromyalgia; but the most frequent association is established with patients who present iron deficiency and also other non-iron deficiency anemia, such as sickle cell anemia.

HYPOTHESIS: Restless Legs Syndrome is more prevalent in patients diagnosed with thalassemia minor.

OBJETIVES: To determine the prevalence and severity of Restless Legs Syndrome in patients diagnosed with thalassemia minor and compare the prevalence obtained in the study, with the literature reviewed.

MATERIAL AND METHODS: The study was carried out in patients older than 18 and younger than 75 years old, diagnosed with thalassemia minor, using a telephone questionnaire validated by IRLSSG between 12th May 2021 to 29th May 2021; after it was approved by the Research Ethics Committee (REC) of La Ribera University Hospital.

RESULTS: The sample consisted of 303 patients diagnosed with thalassemia minor. Of this total, 225 answered negatively to the questions of the questionnaire, 74.26%. The remaining 78 patients met RLS diagnostic criteria, 25.71%. Of the 78 patients, 78% are women (61 patients) and 22% are men (17 patients). The average intensity of RLS is moderate-strong in 61.54% of the patients (48 patients).

CONCLUSIONS: Restless Legs Syndrome is more frequent in patients diagnosed with thalassemia minor than the expected prevalence in the general population.

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

EL SINDROME DE PIERNAS INQUIETAS TIENE UNA ELEVADA PREVALENCIA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TALASEMIA MINOR.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Determinar si existe mayor prevalencia de Síndrome de Piernas Inquietas en pacientes diagnosticados de talasemia minor.

2.2 Objetivos secundarios

- Comparar la prevalencia de Síndrome de Piernas Inquietas en pacientes afectos de talasemia minor obtenida en el estudio con la literatura y bibliografía revisada.
- Cuantificar el grado de afectación neurológica causado por el Síndrome de Piernas Inquietas en los pacientes en los cuales se demuestra comorbilidad entre SPI y talasemia minor.

V. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) es una enfermedad muy incapacitante para los pacientes afectados y hasta hace pocos años una entidad desconocida y poco diagnosticada. El reconocimiento de esta entidad por los especialistas es bajo y no constituye una opción habitual dentro del diagnóstico diferencial. Por ello, estos pacientes no suelen ser diagnosticados y permanecen largos períodos de tiempo sin diagnóstico ni tratamiento efectivo.^{1,2}

La importancia de conocer y diagnosticar esta enfermedad con mayor frecuencia radica en que su tratamiento sintomatológico es efectivo en la mayoría de los pacientes ya que describen un alivio de sus síntomas gracias a la correcta prescripción de fármacos y a la información que se les ofrece acerca de su enfermedad.¹

Este síndrome que se define dentro de la neurología como un trastorno del movimiento tiene una incidencia que está en aumento en España, con una prevalencia en Europa entre el 5-10%. En la edad pediátrica y la adolescencia la prevalencia está en torno al 2-4%.^{3,4}

Es más frecuente en la población de avanzada edad, pero los casos más graves comienzan a edades más tempranas en la segunda o tercera década de la vida, aunque los jóvenes una población menos afectada.¹ El SPI es más frecuente en mujeres que en hombres hasta los 64 años, pero en edades más avanzadas la prevalencia se iguala en ambos sexos.³

Su desconocida etiología imposibilita el tratamiento de la enfermedad desde su origen y el diagnóstico temprano de los síntomas. Se han descrito casos familiares hipotéticamente relacionados genéticamente, pero hasta hace poco sin conocimiento de su mecanismo de herencia.¹

Además, se ha descrito su relación con otras enfermedades como la insuficiencia renal, las lesiones medulares, las neuropatías periféricas, entre otras. También hay estudios que han demostrado que sus síntomas se agravan con la toma de

fármacos como antidepresivos tricíclicos, ISRS, antagonistas dopaminérgicos, litio, etc.¹

Pese a todos los artículos que estudian el Síndrome de Piernas Inquietas y su relación con otras enfermedades, la relación observada con más frecuencia es el déficit de hierro y sus efectos a nivel de Sistema nervioso central.¹

En los últimos años, varios estudios han relacionado este trastorno del movimiento con otras formas de anemia como la drepanocitosis o anemia de células falciformes^{6,7}. Por este motivo, se cree que podría existir relación con otros tipos de anemia como la talasemia menor.

Recientemente, se ha observado un aumento de estudios clínicos del Síndrome de Piernas Inquietas porque hay una creciente necesidad de diagnosticar y definir los criterios, síntomas y signos de esta enfermedad. La fisiopatología sigue siendo compleja y se están estudiando los mecanismos etiológicos para llegar a definir nuevas vías alternativas efectivas de tratamiento e incluso terapias preventivas.⁸

Esta enfermedad invalidante diagnosticada con retraso es una de las causas, cada vez más frecuente, de alteración del sueño con repercusiones importantes en la calidad de vida de los pacientes.³

1.2 Síndrome de Piernas Inquietas

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) también es conocido como enfermedad de Willis-Ekbom (WED) y se define como un trastorno neurológico sensoriomotor crónico y multifactorial.^{2,8}

Este síndrome se caracteriza por la presencia de parestesias de los miembros inferiores de forma bilateral simétrica que provoca intranquilidad motora y una constante necesidad o impulso de mover los miembros o deambular para que desaparezca ese malestar. En algunos pacientes los síntomas se hacen unilaterales. Además, las formas más graves de la enfermedad las parestesias se extienden a los miembros superiores.^{6,9}

El Síndrome de Piernas Inquietas sigue en su curso un ritmo circadiano ya que se produce principalmente en períodos vespertinos de mayor reposo con una variación diurna. El SPI se asocia habitualmente a movimientos periódicos de miembros inferiores durante el sueño que consisten en movimientos de dorsiflexión del pie junto a la extensión del primer dedo que en ocasiones se extiende a la rodilla y la cadera. Esta afectación puede ser bilateral pero no necesariamente de forma simétrica o sincrónica.^{2,3,6}

El predominio de las molestias por aparecer en reposo antes del inicio del sueño, en reposo, y la necesidad de moverse para aliviarlas, interfiere en la instauración del sueño produciendo una latencia prolongada del inicio del mismo, despertares nocturnos con problemas para mantener el sueño, entre otros síntomas; causando un gran trastorno del sueño y repercutiendo desfavorablemente en el estado de ánimo de los pacientes con SPI y como consecuencia una afectación en su calidad de vida global.^{1,2,3,6}

Los movimientos periódicos de las extremidades (Periodic Limb Movements, PLM) están presentes de forma frecuente en los pacientes con SPI, pero también son prevalentes en personas sin este síndrome y constituyen una entidad aparte. Por ello, es frecuente que personas que realmente padezcan el SPI no sean diagnosticadas dentro de este síndrome.⁸

1.2.1 Etiología y clasificación

La etiología del Síndrome de Piernas Inquietas es desconocida, idiopática o primaria mayoritariamente. Esta forma de la enfermedad es más frecuente en personas de edad temprana con posibles antecedentes familiares y relaciones genéticas. También puede describirse otra forma denominada secundaria que es causada por la presencia de otras enfermedades. Tanto la forma primaria como la secundaria presentan similitud de síntomas y son totalmente indistinguibles una de otra.^{2,3}

Además, el síndrome puede clasificarse como persistente si los síntomas están presentes al menos dos veces por semana durante el año anterior o como intermitente si hay síntomas menos de dos veces por semana en el último año con al menos cinco períodos sintomáticos.³

1.2.2 Fisiopatología

La fisiopatología de esta afectación neurológica se desconoce, aunque un reciente descubrimiento de la interacción entre manifestaciones genéticas y ambientales dentro de su posible etiología brindan una mayor comprensión acerca de su fisiopatología. Hay 3 mecanismos principales que han sido estudiados como condiciones predisponentes del Síndrome de Piernas Inquietas. Entre ellas se describen las causas genéticas y de transmisión familiar y la doble desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica y el metabolismo férrico.^{2,3,6,8}

Hay algunas líneas de estudio que se centran, en primer lugar, en la investigación genética ya que hay un fuerte componente familiar que ha sido observado durante años en la práctica clínica.²

Este componente genético es heterogéneo y se ha descrito la presencia de 6 genes diferentes susceptibles de causar el SPI relacionados con la neurogénesis y la sinaptogénesis que tienen gran importancia dentro de la formación, reparación y mantenimiento de los circuitos neuronales y en la interacción de la neurotransmisión dopaminérgica y el metabolismo del hierro. Las variantes intrónicas que codifican los genes comentados anteriormente no son una condición necesaria o suficiente para desarrollar SPI. Los genes son BTBD9, MEIS1, MEIS2, PTPRD, MAP2K5, SKOR1, TOX3, CRBN, LBXCOR1.^{2,3,8}

El gen más importante en el posible desarrollo del síndrome es MEIS1 e influye en el desarrollo de los ganglios basales y en la alteración de las vías dopaminérgicas de la parte motora.⁸

Estos genes están siendo estudiados como nuevas dianas terapéuticas y son candidatos para el desarrollo de nuevos fármacos como por ejemplo el gen PTPRD que codifica la proteína tirosina fosfatasa D. Este gen está relacionado con los circuitos cerebrales asociados con el sueño.^{8,10}

Además, hay varios estudios donde se describe dentro de una familia varias personas afectas con un modo de herencia autosómico dominante con expresión variable y fenómeno de anticipación en las sucesivas generaciones con evidencia de enfermedad a edades más tempranas.²

En segundo lugar, la desregulación del metabolismo de la dopamina y de la activación de la vía de la hipoxia puede estar producida por el aumento de los metabolitos de la dopamina en líquido cefalorraquídeo y la actividad presináptica y sináptica incrementada de la tirosina hidroxilasa, enzima encargada de la síntesis y degradación de la dopamina. El hierro funciona como cofactor de esta enzima.^{3,11,12}

El Síndrome de Piernas Inquietas es un trastorno basado en síntomas motores y sensoriales. El procesamiento de las señales de las neuronas sensoriales en la parte dorsal de la médula espinal está mediado por los receptores D3, al contrario que las neuronas motoras que producen las señales en la parte ventral de la médula espinal mediadas por los receptores D1.^{8,13}

Los circuitos sensitivo-motores están bajo el control de los grupos monoaminérgicos descendentes del cerebro. Estos grupos son proyecciones del rafe dorsal (serotonina) y del locus coeruleus (noradrenalina) de la médula espinal y; de alguna región del hipotálamo dorso-posterior (dopamina). Los receptores D3 tienen una alta afinidad por la dopamina. Las concentraciones bajas de dopamina activan los receptores inhibitorios D3 sobre D2 y producen estas acciones en la médula espinal. En cambio, las concentraciones altas de dopamina producen una excitación de los receptores D1. Este mecanismo anteriormente comentado podría ser el desencadenante del síndrome de aumento producido como consecuencia del tratamiento farmacológico. El aumento de la excitabilidad del sistema sensorial puede tener origen en la activación aberrante del receptor D3 y el aumento de la actividad motora puede ser debido a un aumento de la expresión del receptor D1 en la médula espinal. El tratamiento a largo plazo de los agonistas dopaminérgicos dirigidos al receptor inhibitor D3 es eficaz al inicio aunque posteriormente, produce

el síndrome de aumento. La disfunción del receptor D3 mejora los efectos sensoriales y motores de la deficiencia de hierro. En estudios recientes, se ha demostrado que el tratamiento con agonistas de los receptores D3 conduce a una regulación positiva del receptor excitador D1 de la médula espinal ya que tanto los receptores D1 como los D3 pueden formar heterodímeros funcionales. También se pueden formar heterodímeros entre los receptores D1 y los receptores de adenosina A1 que inhiben la excitabilidad mediada por dopamina de estos receptores D1 dentro de los ganglios basales y la médula espinal.⁸

Los pacientes de edad avanzada son los que mayoritariamente padecen el SPI. Esta explicación se fundamenta en el aumento de expresión de los receptores D1 sobre la expresión de los receptores D3.⁸

Los receptores D2 postsinápticos están disminuidos secundariamente a la activación dopaminérgica presináptica que amplificaría la disminución fisiológica de la actividad dopaminérgica nocturna.³

Además, la interacción de los receptores de la dopamina y los receptores μ -opioides que se encuentran en el asta dorsal de la médula espinal puede prevenir los efectos nociceptivos.⁸

Hay otro mecanismo que está siendo estudiado en recientes investigaciones, aunque aún no se ha aclarado su función dentro de la fisiopatología del SPI. Este mecanismo es la inhibición presináptica. Esta inhibición presináptica evita la carga excesiva de sistemas sensoriales al disminuir la entrada aferente del estímulo en la médula espinal y el troncoencéfalo. Por ello, constituye un mecanismo que previene de la sobrecarga de las vías sensoriales. Los últimos estudios describen la pérdida o disminución de este mecanismo de inhibición y la posible producción de una hiperexcitabilidad de la médula espinal dentro del SPI como mecanismo etiológico.¹³

El SPI secundario se diagnostica por la presencia de otras enfermedades concomitantes o ciertas condiciones predisponentes. Las principales causas secundarias reversibles son la anemia por déficit de hierro, el embarazo por el aumento de estrógenos y la enfermedad renal terminal. Otras causas secundarias son el uso de fármacos, el déficit de vitamina B12, el déficit de ácido fólico, la presencia de neuropatía periférica asociada a diabetes mellitus, amiloidosis, enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, uremia, fibromialgia, algunos trastornos de la columna vertebral y otros trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la ataxia espinocerebelosa 3 y la enfermedad Charcot-Marie-Tooth 2.^{2,8,14,15,17}

Además de la anemia ferropénica, hay otro tipo de anemia que puede ser factor de riesgo para desarrollar SPI. Esta anemia es un tipo de anemia hemolítica. La literatura describe una relación entre el SPI y la anemia de células falciformes o drepanocitosis. Esta anemia es normocítica con volumen corpuscular normal y reticulocitos aumentados. Además, tiene un aumento de hemoglobina S y produce entre su clínica crisis vasooclusivas frecuentes, úlceras cutáneas, anemia, ictericia, colelitiasis, retraso del crecimiento y de la pubertad, secuestro esplénico, riesgo de infecciones como principal causa de mortalidad.^{7,16}

En la población pediátrica también se ha descrito el SPI. Los niños que presentan comorbilidades psiquiátricas tienen mayor riesgo de presentar este síndrome. Sus quejas más frecuentes son la alteración del sueño con dificultad para conciliar el sueño, despertares nocturnos frecuentes y la presencia de síntomas compatibles con SPI. La asociación más frecuente del Síndrome de Piernas Inquietas en este rango de edad es el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, TDAH.^{3,18}

El embarazo también es un factor de riesgo para el SPI porque los requerimientos de hierro aumentan y suelen ser pacientes anémicas. El 38,6% de las embarazadas con anemia presentan el SPI. Por este motivo, las gestantes que presenten anemia tienen más probabilidades de padecer SPI. La paciente normalmente presenta los síntomas de SPI durante el tercer trimestre del embarazo y suele aliviarse después

del parto. Tienen un 30% más de posibilidades de que la enfermedad pueda reincidir en posteriores embarazos. Además, estas pacientes tienen un mayor riesgo de padecer a largo plazo el Síndrome de Piernas Inquietas de forma crónica. Los fármacos más utilizados en estas pacientes son los agonistas dopaminérgicos, benzodiazepinas, opioides y antiepilépticos, aunque la eficacia y la seguridad del resto de tratamientos no se ha establecido claramente ^{2,3,6}

Los pacientes diagnosticados de Parkinson tienen una prevalencia de SPI del 15%. Además, los pacientes que tienen un diagnóstico tardío de enfermedad de Parkinson tienen mayor riesgo de presentar SPI por una posible relación con la alteración del sueño que presentan en relación con la dopamina. Al contrario, el SPI no es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad de Parkinson, aunque sí tiene relación con las posibles alteraciones del sueño que presenten los pacientes.³

La asociación entre la anemia por déficit de hierro y el SPI constituye otra línea de investigación dentro de la fisiopatología por la presencia de una desregulación del metabolismo dopaminérgico relacionado con la deficiencia férrica intracerebral. Los síntomas que presentan estos pacientes son más graves cuando los valores de ferritina sérica se encuentran por debajo de 50µg. La hipótesis que refuerza esta asociación es el déficit de función de los receptores dopaminérgicos cuando se produce una gran depleción de hierro en el organismo. El hierro constituye un componente de los receptores dopaminérgicos de los ganglios basales y su déficit podría interferir con el correcto funcionamiento de estos receptores y producir el trastorno del movimiento asociado al Síndrome de Piernas Inquietas.^{1,3,8}

Hay estudios que han documentado el déficit de hierro en el tálamo y la sustancia negra. Por tanto, se observan tanto concentraciones reducidas de ferritina como niveles bajos de hierro en las células endoteliales intracerebrales que sirven como depósito de este.^{1,3,5} Además, también se han documentado concentraciones de transferrina altas en el líquido cefalorraquídeo con un índice de saturación de la transferrina inapropiadamente alto para el nivel de hierro sérico, por encima del 20%. ^{6,11}

La deficiencia de hierro no se relaciona directamente con la presencia de anemia ferropénica en el hemograma; por tanto, un hemograma normal no descarta la presencia de una deficiencia férrica a nivel cerebral. Por lo anteriormente comentado, es necesario hacer un estudio ferrocínético para estudiar los niveles bajos de hierro.¹¹ Esta hipótesis se refuerza con la administración de agonistas dopaminérgicos ya que, al ser uno de los tratamientos más eficaces, una respuesta positiva a los mismos apoya el diagnóstico.¹

Por ello, la asociación más fuerte del SPI de causa secundaria es el déficit de hierro. En la literatura se recogen varios estudios que afirman el aumento de la prevalencia del Síndrome de Piernas Inquietas en pacientes que presentan tanto déficit de hierro como anemia ferropénica respecto a la población general.⁸ Los niveles de ferritina se correlacionan de forma inversa con la gravedad de los síntomas del SPI.³

La celiaquía está caracterizada por un síndrome de malabsorción relacionada con anemia ferropénica. Esta enfermedad se relaciona con el SPI y tienen síntomas comunes como la neuropatía periférica. Por tanto, la fisiopatología que puede explicar esta relación es la desregulación del metabolismo del hierro. La prevalencia del SPI entre los pacientes diagnosticados de celiaquía es del 30%. Esta prevalencia es parecida a la asociada a otros factores secundarios como la uremia y el embarazo. La gravedad del síndrome normalmente es moderada y también suelen presentar trastornos del movimiento relacionados con el sueño. Los mecanismos que producen trastornos neurológicos en la celiaquía todavía son desconocidos pero se han propuesto la deficiencia relacionada con la malabsorción de factores neuroprotectores y neurotróficos, la presencia de anticuerpos antineuronales o la infiltración de linfocitos en el sistema nervioso.¹⁵

Además, también hay estudios que investigan la activación de la vía hipóxica del SNC en la fisiopatología del SPI. También se ha descrito en pacientes con enfermedades que causan disminución en la concentración del oxígeno periférico como EPOC, SAOS, enfermedad venosa etc. Esta desregulación y disminución de

la presión parcial de oxígeno incluye alteraciones del músculo esquelético y alteraciones en la circulación microvascular de los miembros inferiores.⁸

La activación de la vía hipóxica produjo una regulación positiva del factor HIF-1 α en las células endoteliales microvasculares de la sustancia negra y los factores HIF-2 α y VEGF también fueron regulados positivamente en la sustancia cortical. Además, la β -hemoglobina se ha regulado al alza en la vía hipóxica en el líquido cefalorraquídeo. Estos factores aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que produce una activación de la vía hipóxica y podría afectar a los mecanismos reguladores del hierro.⁸

La frecuencia de SPI aumenta en pacientes que presentan al menos tres comorbilidades médicas como enfermedades con riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, infarto de miocardio) o depresión. E incluso algunos artículos afirman que aumenta la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Esta hipótesis se fundamenta en el aumento de la actividad simpática, estrés oxidativo, factores metabólicos e inflamación.⁸

1.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico es difícil ya que filiar esta entidad adecuadamente de forma precoz es inusual en el presente. Su diagnóstico se basa principalmente en una historia clínica completa y detallada y; en una exploración neurológica exhaustiva.⁸

Además, el International RLS Study Group ha desarrollado unos criterios diagnósticos para poder hacer más sencillo el diagnóstico del SPI. Se deben cumplir al menos los 4 primeros criterios para poder confirmar el diagnóstico. Posteriormente, la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño la ha modificado en su Clasificación Internacional de trastornos del sueño (ICSD-3) de 2014. La Sociedad Americana de Psiquiatría también ha incluido esta enfermedad dentro del DSM-5.^{2,8}

Los criterios del IRLSSG se presentan a continuación en la siguiente tabla.²

Tabla 1. Criterios clínicos y fenómenos asociados del Síndrome de Piernas Inquietas Modificación de los criterios desarrollados por International RLS Study Group (IRLSSG).^{2,8}

A. Necesidad de mover las piernas secundaria a sensaciones desagradables de tipo disestésico en miembros inferiores
B. Inquietud motora con alivio total o parcial de los síntomas con el movimiento
C. Empeoramiento o presencia de síntomas exclusivamente con el reposo y mejoría con la actividad
D. Síntomas más intensos o exclusivos en horas vespertinas antes de acostarse y mejoría por la mañana
E. Fenómenos asociados:
1. Trastorno del sueño y fatiga diurna
2. Examen neurológico normal
3. Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño

La confirmación del diagnóstico necesita el cumplimiento de al menos los 4 primeros criterios, una historia clínica compatible con síntomas característicos y la exclusión de las causas secundarias que pueden simular o producir el Síndrome de Piernas Inquietas. Por tanto, es necesaria la realización de pruebas de laboratorio para descartar este síndrome secundario.²

Dentro de los estudios a realizar se debe extraer una analítica de sangre que incluye el nivel de ferritina y hierro sérico, hemograma completo, vitamina B12, vitamina D, ácido fólico, glucosa sérica, HbA1C, urea, electrolitos, creatinina sérica, filtración glomerular y función tiroidea.²

En el diagnóstico diferencial entran síntomas que deben diferenciarse del SPI como calambres nocturnos en miembros inferiores, incomodidad posicional, movimientos volitivos de golpeteo habitual del pie, síndrome de piernas doloridas, espasmos musculares, discinesias tardías, acatisia, mialgia, enfermedades vasculares, claudicación intermitente y artritis.^{2,14}

Tanto el examen neurológico como el vascular debe ser normal. Además, los estudios electrofisiológicos con electromiografía y conducción nerviosa también deben ser normales.²

Por otro lado, los pacientes que presentan SPI e insomnio pueden requerir la realización de estudios del sueño como polisomnografía u otros estudios en centros especializados.²

Para completar el diagnóstico, se debe comprobar la situación clínica y estimar la gravedad de los síntomas que repercuten desfavorablemente en los pacientes utilizando una escala publicada y validada por el IRLSSG. Esta escala evalúa 10 preguntas sobre la intensidad, frecuencia e impacto de los síntomas con una puntuación que oscila entre el 0 y los 40 puntos. Se clasificará como ligero si la puntuación está entre 1 y 10 puntos, moderado entre 11 y 20 puntos, severa entre 21 y 30 puntos y; muy severa entre 31 y 40 puntos.¹⁹

1.2.4 Pronóstico

La evolución y el pronóstico del SPI es muy variable. Algunos pacientes presentan síntomas nocturnos de forma episódica y otros pacientes los presentan continuamente sin períodos de remisión. La duración de los síntomas también puede variar desde molestias aisladas a la hora de instaurar el sueño hasta síntomas durante toda la noche que provocan insomnio y problemas de sueño. ³ El 70% de los pacientes presentan progresión de los síntomas volviéndose moderados-graves y una alteración de los miembros superiores junto con otros síntomas depresivos que alteran su calidad de vida. ¹⁴

Varios estudios han documentado que los pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas sufren depresión, ansiedad, irritabilidad o fatiga asociadas a su enfermedad. La presencia de síntomas depresivos está aumentada en estos pacientes y, además, la mayoría de los fármacos antidepresivos pueden agravar los síntomas del SPI. ⁸

1.2.5 Tratamiento

El tratamiento está dirigido a suprimir los síntomas incapacitantes que los pacientes diagnosticados presentan diariamente ya que la etiología suele ser desconocida y no se puede abordar directamente. No hay tratamiento preventivo y el tratamiento suele mantenerse de por vida con la dosis mínima recomendada, efectiva y tolerada en una toma nocturna produciendo aumentos graduales si se requieren.^{2,3}

Por un lado, si el SPI es de intensidad leve, su tratamiento se basa en intervenciones no farmacológicas como cambios en el estilo de vida ya que hay varios factores predisponentes que pueden ser una diana terapéutica. Entre estos se incluyen evitar la ingesta de alcohol o de sustancias estimulantes que contengan cafeína en horario vespertino y seguir unas directrices para tener una buena dieta e higiene del sueño. Dentro de la buena higiene del sueño se necesita seguir horarios regulares con una hora para acostarse y levantarse constante, evitar la privación del sueño y dormir en un lugar tranquilo, cómodo, con un buen ambiente y con una temperatura adecuada. Hay otras técnicas como fisioterapia, dispositivos de compresión neumática, técnicas de estimulación magnética o eléctrica.^{2,3,6,8}

Además, hay que educar a los pacientes con consejos eficaces para que puedan superar el episodio y hacer frente a los síntomas del SPI. Dentro de la estrategia para abortar el episodio se necesita que el paciente una vez que experimente el cuadro de SPI deambule, se estire o masajee los miembros inferiores. También puede bañarse en agua fría o caliente y hacer ejercicios de relajación.²

Por otro lado, si el SPI es de intensidad grave se necesita intervención farmacológica. Dentro de este grupo de pacientes hay que tener en cuenta que son pacientes de edad avanzada con comorbilidades y que toman varios fármacos simultáneamente, por tanto, solo quien experimente síntomas intensos más de 2-3 noches por semana deben tratarse. Este grupo de pacientes llega a un 10-15% del total de diagnosticados.²

Dentro del tratamiento farmacológico en la primera línea se encuentran los agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol, rotigotina) y la levodopa. El ropinirol es de entre todos los agonistas dopaminérgicos el que ha demostrado más resultados en la mejora de la calidad del sueño medido por polisomnografía.^{2,3,8}

La acción farmacológica de los agonistas dopaminérgicos dura entre 2 y 12 horas de forma pulsátil y se dirige a las vías sensoriales de la médula espinal. Hay otras formas de estimulación continua con aplicaciones transdérmicas. En cambio, la levodopa tiene una vida media más corta.^{3,8}

Dentro de los efectos adversos causados por el tratamiento, el más frecuente es el aumento paradójico de la gravedad de la sintomatología experimentada por el SPI tras 6 meses de tratamiento. La prevalencia oscila entre el 30% y el 60% en los pacientes tratados durante más de 2 años. Esta intensificación es debida a la interacción de los fármacos dopaminérgicos con los receptores D1 y D3 dopaminérgicos. La aparición de síntomas diurnos indica la aparición de este efecto adverso frecuente. Levodopa es el fármaco con mayor tasa de efectos adversos de este tipo y; dentro de los dopaminérgicos los que menos producen efectos adversos son los fármacos de acción prolongada como rotigotina y cabergolina frente a ropinirol y pramipexol. Además, también hay algunos casos reportados con tramadol.^{2,3,8,20}

Los factores de riesgo que contribuyen a la producción de un aumento de los síntomas tras el tratamiento son la edad avanzada, la deficiencia de hierro asociada, comorbilidades como el asma, antecedentes familiares de SPI, la gravedad del síndrome, tolerancia al tratamiento y la duración del tratamiento con agonistas dopaminérgicos.³ Se han definido unos criterios diagnósticos del síndrome de aumento. Siempre debe cumplirse el criterio A junto con el B, el C o ambos. Los criterios se describen en la siguiente tabla.^{20,21}

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de aumento. Modificación de los criterios del artículo *Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management*.²¹

A. Características básicas:
<ol style="list-style-type: none"> 1. El empeoramiento de los síntomas se produce durante al menos 5 días de la semana. 2. El empeoramiento no se explica por otro factor. 3. El tratamiento ha sido previamente eficaz.
B. Respuesta paradójica al tratamiento: los síntomas empeoran después de un aumento de dosis y disminuyen después de una disminución de dosis.
C. Los síntomas aparecen antes de lo habitual:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos 4 horas antes. 2. Entre 2-4 horas antes con al menos 1 de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de aparición de los síntomas más corto. • Los síntomas se propagan a otras partes del cuerpo. • La intensidad de los síntomas aumenta. • La duración del alivio de los síntomas es más corta después de la toma del tratamiento.

Este efecto adverso se previene bajando la dosis de los agonistas dopaminérgicos o pasando a una dosificación continua. Si el efecto todavía no ha desaparecido se debe retirar el fármaco o cambiarlo por otro de la misma familia.^{8,20}

Otro efecto adverso, es el rebote del SPI con reaparición de los síntomas por la mañana. Se produce como un fenómeno on-off porque se acaban los efectos de la medicación y se produce un agravamiento de la enfermedad. Se suele producir con medicamentos de vida media corta.²

También se experimenta como efecto adverso el trastorno de control de impulsos como efecto de los agonistas dopaminérgicos. Este trastorno está bien documentado en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con estos fármacos. En el SPI se puede observar hasta en el 17% de los pacientes. Este

trastorno incluye un comportamiento obsesivo, hipersexualidad, atracones, ludopatía, etc.²

Por la relativa frecuencia de estos efectos adversos entre los pacientes tratados, suele ser frecuente recurrir a otros tratamientos que incluyen: ligandos de los canales α de Ca^{+2} (pregabalina, gabapentina), opioides y asociaciones de opioides como oxicodona-naloxona, hipnóticos etc.^{2,3,8}. Los opioides son de hecho el primer tratamiento efectivo descrito por Thomas Willis en el siglo XVII, en la primera descripción de la enfermedad, al hacer referencia a la mejoría de los síntomas con láudano.

Estos tratamientos no producen las reacciones adversas anteriormente comentadas, aunque presentan otros efectos secundarios. Los opioides producen fatiga, náuseas, empeoramiento de los trastornos respiratorios del sueño y, el efecto más frecuente, estreñimiento. Los ligandos, en su lugar, producen mareos, somnolencia, cansancio, aumento de peso y confusión cognitiva.⁸

Aun así, la eficacia de esta nueva línea de tratamiento es similar a las líneas anteriores y los resultados a largo plazo de control de los síntomas son poco esperanzadores ya que los pacientes informan de un manejo inadecuado de estos.⁸

Además, hay otros tratamientos que están siendo estudiados, aunque no hay evidencias suficientes para avalar su uso clínico. Entre ellos se incluyen clonidina, selenio, toxina botulínica A, oxcarbazepina, carbamazepina, ácido valproico, levetiracetam, bupropión y clonazepam.¹⁴ Recientemente, se está estudiando algún tipo de dispositivo vibrador que puede utilizarse durante el sueño y mejorar la calidad de este. Solo está aprobado por la FDA en EE.UU.¹⁴

Los SPI secundarios se tratan corrigiendo estas causas predisponentes y los factores agravantes de la enfermedad. Cuando el SPI está causado por una deficiencia de hierro se prescriben suplementos de hierro en forma ferrosa oral o intravenoso. Generalmente, por vía oral se suplementa con 325 mg de sulfato de

hierro junto con 100 mg de vitamina C para mejorar la absorción de hierro, una o dos veces al día. Los efectos secundarios más frecuentes derivados de la ingesta de hierro son las náuseas y el estreñimiento. Y por vía intravenosa se administran 1000 mg de hierro en forma de carboximaltosa ferrica en una infusión de una duración de 15 minutos. Los efectos secundarios más frecuentes secundarios a la administración intravenosa del hierro son las náuseas, el dolor de cabeza asociado a un pico de hipertensión, reacciones de hipersensibilidad, decoloraciones de la piel en el punto de inyección. La respuesta clínica del tratamiento vía oral se realizará evaluando la ferritinemia 3 meses después de la suplementación y la respuesta al tratamiento intravenoso 4-6 semanas después. ¹¹

Otros Síndrome de Piernas Inquietas secundarios se tratan con la retirada de medicamentos que pueden ser causantes de este como antidepresivos, neurolépticos, betabloqueantes, antagonistas de la dopamina, antieméticos, antihistamínicos, anticonvulsivos, litio, tiroxina, etc.^{2,6}

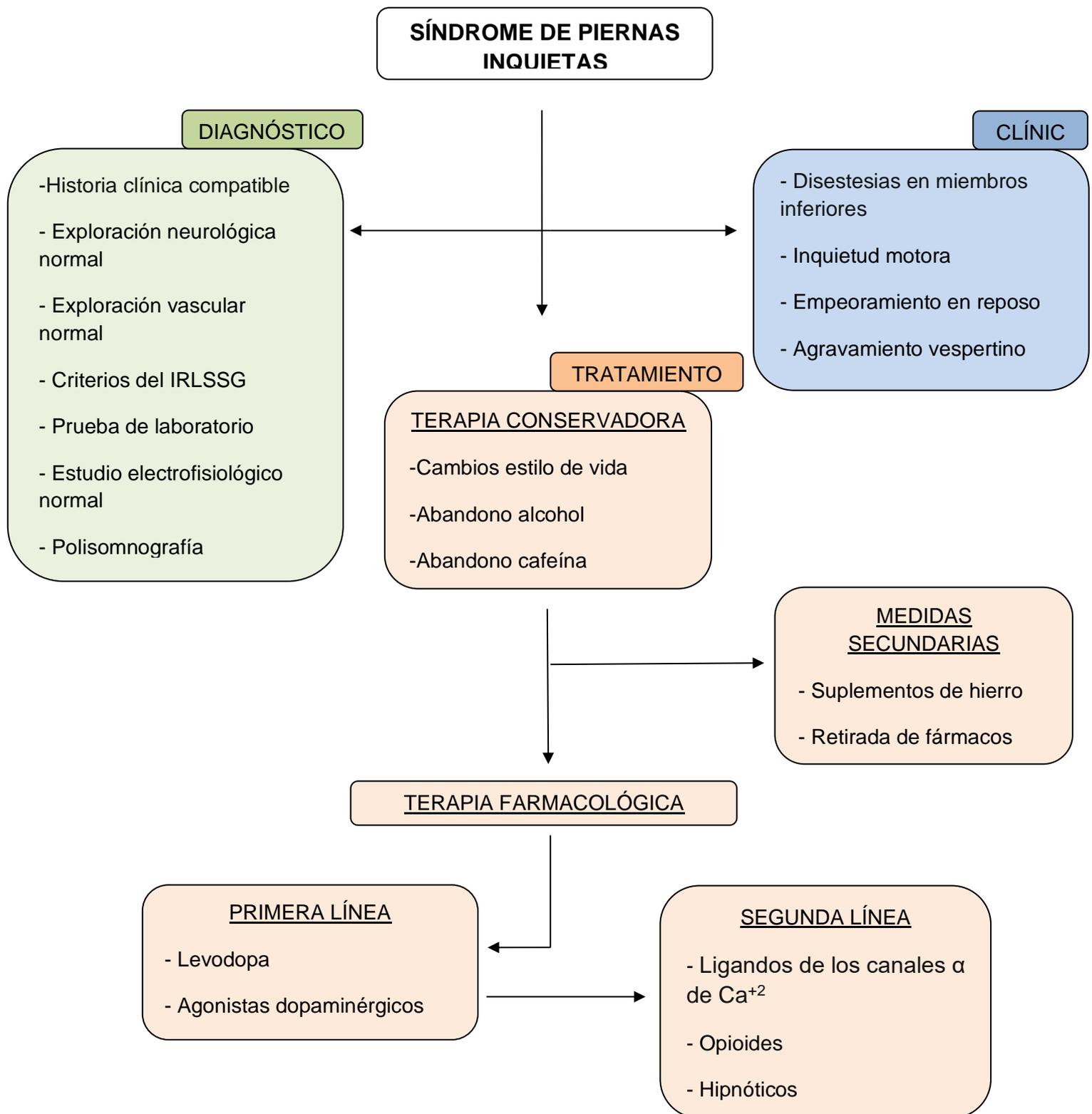


Figura 1. Algoritmo de cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento del SPI. ^{1,2}

1.2 Talasemia menor

Las talasemias son un trastorno sanguíneo que afecta a los genes de la síntesis de las cadenas de hemoglobina y producen eritropoyesis ineficaz. Dentro de las anemias, las talasemias se clasifican en el grupo de las anemias microcíticas con volumen corpuscular bajo $<80\text{fL}$.^{22,23,24}

El grupo de las talasemias constituye una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Las talasemias se dividen, por un lado, en α -talasemia causada por la delección del gen de la alfa-globina que produce reducción o ausencia de cadenas alfa de la hemoglobina, que está formada por cadenas alfa y beta. Si se produce delección de los 4 alelos, la enfermedad es incompatible con la vida.^{22,25}

Por otro lado, se encuentra la β -talasemia que es una anemia que no produce cantidad suficiente de cadena beta y por tanto, la hemoglobina no se forma correctamente y no transporta suficiente oxígeno.²²

La β -talasemia es más frecuente en la población del mediterráneo con una prevalencia del 10%. Esta anemia a su vez se divide en talasemia menor y talasemia mayor. La talasemia mayor o anemia de Cooley está causada por una mutación homocigótica que produce una ausencia total de cadenas beta. Por ello, cuando la enfermedad comienza a manifestarse después de los 6 meses de vida cuando la hemoglobina fetal (Hb-gamma) desaparece y es reemplazada por hemoglobina adulta, los pacientes presentan clínica como ictericia, retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia, anomalías endocrinas y anemia grave.^{22,23}

La talasemia menor es el resultado de mutaciones heterocigóticas en el gen de la beta-globina donde las cadenas beta están subproducidas.²²

También se puede clasificar la talasemia en dos nuevos grupos, las dependientes de transfusiones sanguíneas y las no dependientes de transfusiones sanguíneas. Esta clasificación se basa en la gravedad clínica de los pacientes.²⁴

1.2.1 Clínica

Los pacientes diagnosticados de talasemia menor presentan un cuadro leve y la expresión clínica es generalmente asintomática. Pero si estos pacientes presentan síntomas y signos, el primer síntoma en aparecer es la fatiga. Otros síntomas son palidez, ictericia, ulceraciones, deformidades óseas por adelgazamiento de la cortical y debido a la hematopoyesis extramedular, arritmias, insuficiencia cardíaca de alto gasto, cólicos producidos por cálculos biliares debido a la hiperbilirrubinemia, hepatoesplenomegalia por hematopoyesis extramedular y depósito de hierro debido a las transfusiones sanguíneas crónicas, insuficiencia hepática por sobrecarga de hierro, arritmias, miocardiopatías, inhibición del crecimiento, retraso de la pubertad, hemocromatosis primaria, alteraciones neurológicas como neuropatía periférica, alteraciones de las articulaciones y endocrinopatías.^{22,23,25}

Se ha descrito una relación entre la talasemia y el Covid-19. Normalmente, los pacientes con comorbilidades crónicas preexistentes tienen el estado general más afectado y la infección por Covid-19 produce mayor gravedad. Los últimos estudios sobre la pandemia han demostrado que pacientes diagnosticados y tratados de β -talasemia son más resistentes a la neumonía por Covid-19. Por tanto, la gravedad en estos pacientes es menor o no indican una mayor gravedad. Estos estudios están limitados por varios factores importantes como el corto período de estudio, el número de población a estudio, la diferencia de prevalencia de talasemia entre la población estudiada y la global, la existencia de otros factores confusores como medidas de contención del virus eficaces y; la prevalencia de inmunidad por Covid-19.^{26,27,28}

Varios estudios hipotetizan que los pacientes con β -talasemia pueden desarrollar inmunidad al SARS-Cov-2 ya que el virus ataca a la cadena beta de la hemoglobina y en la talasemia puede estar ausente o en menor cantidad. Las glicoproteínas de superficie del coronavirus se combinan con la porfirina para formar un complejo de ataque al grupo hemo pero varios fármacos inhiben la proteína de la envoltura y la proteína ORF7 uniéndose al grupo hemo para evitar que el virus entre en las células

huésped y ataque las porfirinas libres. Esta hipótesis debe ser confirmada por otras investigaciones. ^{26,27}

1.2.2 Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con un frotis de sangre periférica donde se observa células microcíticas hipocrómicas sin aumento de reticulocitos. Además, se pueden ver células con variación de forma y tamaño, anisocitosis y poiquilocitosis, y otros glóbulos rojos como Cuerpos de Heinz.^{22,23}

También se puede realizar conteo sanguíneo completo, estudios de hierro como hierro sérico, ferritina, capacidad de fijación de hierro insaturado (UIBC), capacidad total de fijación de hierro (TIBC) y porcentaje de saturación de transferrina para descartar la anemia por deficiencia de hierro como causa subyacente, niveles de porfirina normales en beta-talasemia y elevados en la deficiencia de hierro o la intoxicación por plomo.²²

Otra prueba diagnóstica importante es la electroforesis de hemoglobina. La hemoglobina A está compuesta por cadenas alfa y beta de globina. Este tipo de hemoglobina es la más frecuente en adultos, entre un 95%-98%. La hemoglobina A2 constituye el 2%-3% y la hemoglobina F menos del 2%. Como se ha comentado anteriormente, la β -talasemia altera el equilibrio normal de la formación de cadenas de hemoglobina alfa y mayoritariamente beta. Los pacientes con β -talasemia tienen mayores porcentajes de HbF y HbA2 y cantidades muy bajas o ausentes de HbA. En el caso de la β -talasemia menor se producen estas alteraciones, pero de forma más leve.^{22,24}

También se puede realizar la detección de la hemoglobinopatía dentro del diagnóstico prenatal cuando hay antecedentes familiares o alto riesgo de que los padres presenten la enfermedad. Entre estas pruebas se encuentran el análisis de ADN que no se realiza de forma rutinaria, pruebas genéticas del líquido amniótico como biopsia coriónica a partir de la semana 8 y amniocentesis a partir de la semana 10. Además, se puede realizar el diagnóstico de forma neonatal mediante la prueba del talón.^{22,23,24}

Se debe cribar a todos los familiares cuando se detecta una persona portadora del gen con la mutación porque tienen el riesgo aumentado de ser portador de la mutación.

Por último, se pueden realizar evaluaciones de los sistemas relacionados con la clínica y progresión de la talasemia como ecografía abdominal, resonancia magnética cardíaca, mediciones de hormonas séricas, etc. ²²

1.2.3 Tratamiento

La talasemia produce repercusiones en muchos órganos y sistemas, sin un tratamiento continuado y eficaz tiene riesgo de alta morbilidad. El tratamiento de la talasemia depende de la gravedad y el tipo de anemia.²⁹

El tratamiento de la talasemia se basa en 3 pilares fundamentalmente la corrección del desequilibrio de la cadena de globina, el tratamiento de la eritropoyesis ineficaz y el control de la sobrecarga de hierro.²⁹

La talasemia leve (hemoglobina entre 10-6 g/dl) tiene signos y síntomas prácticamente imperceptibles. Estos pacientes no suelen necesitar ningún tratamiento. En ocasiones, pueden requerir transfusiones intermitentes de sangre para ayudar a controlar las complicaciones derivadas de la talasemia, pero es muy importante y fundamental la educación del propio paciente y dar la información necesaria sobre la enfermedad de la que le han diagnosticado.^{22,25}

Dentro de la educación que se da a los pacientes para que control en su enfermedad se plantea un tratamiento adecuado y que pueda seguir el paciente de manera rigurosa para conseguir el mejor resultado gracias a su cumplimiento evitando complicaciones graves que derivan de su no adherencia y; a su vez se anima a los pacientes a seguir hábitos de vida saludables generales y específicos de su enfermedad. Entre los específicos se necesita que evite el exceso de hierro desechando preparados multivitamínicos que pueden tomar los pacientes de forma rutinaria, consumir suplementos de ácido fólico para ayudar a producir nuevos glóbulos rojos, tomar Vitamina C a dosis bajas para ayudar a quelar el hierro y evitar las infecciones cuando se les ha realizado una esplenectomía.^{22,23}

Además, también deben tener en cuenta los pacientes afectos de talasemia menor de la naturaleza hereditaria de la enfermedad. Si ambos padres están diagnosticados de talasemia tienen una probabilidad del 50% de transmitir la enfermedad a sus hijos en forma de enfermo o portador. La drepanocitosis, anemia de células falciformes o hemoglobinopatía S también tiene una probabilidad aumentada de contribuir a la herencia de defectos en la cadena de globina si se relaciona con otro alelo mutado de enfermedad talasémica.^{7,,22}

La talasemia moderada-grave (hemoglobina inferior a 5 g/dl) necesita dentro de su tratamiento transfusiones de sangre frecuentes de forma periódica. El objetivo de este tratamiento es mantener la hemoglobina entre 9 y 10 mg/dl para poder controlar la eritropoyesis ineficaz. Estas transfusiones crónicas producen como efecto secundario el depósito de hierro en varios órganos. Por ello, para poder reducir estos niveles de hierro se requieren quelantes de hierro como deferasirox, deferoxamina, deferiprona.^{22,24,25,30}

Dentro de los quelantes del hierro se están estudiando nuevas sustancias como la minihepcidina que mejora la eritropoyesis ineficaz, los niveles de hemoglobina, la esplenomegalia y la sobrecarga de hierro. En este nuevo grupo que actualmente está en estudio por varios ensayos clínicos, se incluyen LJPC-401 y PTG-300. Hay otras dianas terapéuticas que también tienen función de quelantes de hierro como el TMPRSS6, que regula la producción de hepcidina al escindir la hemojuvelina que es un modulador de la expresión de hepcidina. De esta forma, se aumenta la síntesis de hepcidina y disminuye el hierro sérico. TMPRSS6 mejora la anemia, la eritropoyesis ineficaz, y la esplenomegalia. Además, se pueden combinar terapias como el TMPRSS6 junto con la administración de eritropoyetina que produce el aumento de los niveles de hemoglobina y glóbulos rojos. Estas combinaciones parecen superiores a los tratamiento únicos con EPO.^{23,29,30,31}

También se puede usar hidroxiurea dentro del tratamiento de la talasemia ya que aumenta la hemoglobina fetal para disminuir la sintomatología que produce el déficit de hemoglobina A.^{29,30}

Otros tratamientos que se pueden utilizar son por ejemplo el trasplante alogénico de células madre para poder reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas. Los riesgos secundarios de este tratamiento son la enfermedad de injerto contra huésped, terapia inmunosupresora crónica, el fracaso del injerto y la mortalidad derivada del trasplante.^{22,24,25,30}

Los últimos estudios sobre el tratamiento de la talasemia grave incluyen la terapia génica como último avance. Esta técnica implica modificar genéticamente las células madre hematopoyéticas autólogas destruyendo las células anormales y

reintroduciéndolas en los pacientes a través de vectores que expresan genes normales. También hay técnicas de edición del genoma dirigidas a las mutaciones específicas para ser reemplazadas por las secuencias normales. Hay varias bibliotecas genómicas como nucleasas, efectores activadores de la transcripción y repeticiones palindrómicas cortas interespaciadas reguladas por grupos (CRISPR) con el sistema de nucleasa Cas9.^{22,25,29,31}

Recientemente hay estudios que analizan la situación de los pacientes diagnosticados de talasemia grave dependiente de transfusión tratados con CRISPR-Cas9. Esta técnica de electroporación de células madre y progenitoras hematopoyéticas CD34+ obtenidas de donantes va dirigida contra BCL11A que es un factor de transcripción que reprime la expresión de γ -globina y la hemoglobina fetal. Después de someterse a la mieloablación y al tratamiento con CRISPR-Cas9 los pacientes presentaban independencia transfusional.^{25,29,30,32}

Otros tratamientos destinados al control de los síntomas es la realización de colecistectomía por el aumento de episodios de colelitiasis en estos pacientes. Además, también se puede realizar esplenectomía para limitar el número de transfusiones necesarias cuando los requerimientos anuales de transfusión aumentan a o más de 200 a 220 ml de glóbulos rojos / kg / año con un valor de hematocrito de 70% y para controlar la propagación de la hematopoyesis extramedular.²²

Después de una esplenectomía se debe recordar la obligatoriedad de la administración de vacunas para los microorganismos encapsulados. Estos son *Pneumococcus*, *Meningococcus* y *Haemophilus influenzae*. Otras vacunas que se deben administrar necesariamente en estos pacientes son la de la gripe, la meningitis, el neumococo y la hepatitis B.^{22,24}

En el horizonte hay nuevas vías de tratamiento en estudio que junto a la terapia génica pueden relegar a una segunda línea de tratamiento la necesidad de transfusiones sanguíneas crónicas.²²

Entre estos nuevos tratamientos está la terapia con IOX1 que es un inhibidor de la histona desmetilasa que regula de forma negativa y selectiva la expresión de α -

globina sin producir efectos en la diferenciación eritroide o la expresión de la β -globina.²⁹

Sotatercept y Luspatercept actúan en los receptores de activina y su interacción con el factor de diferenciación del crecimiento 11 que regula la eritropoyesis sobreexpresándose en los eritroblastos inmaduros en la talasemia, disminuye el estrés oxidativo, la eritropoyesis ineficaz y la proliferación de progenitores eritroides inmaduros.^{23,29,33}

Los inhibidores de JAK cinasa 2 como ruxolitinib han demostrado una mejoría en la eritropoyesis ineficaz y disminuyen la esplenomegalia. En cambio, no produce mejoría significativa en los niveles de hemoglobina y por tanto, no reduce las necesidades de trasfusión sanguínea crónica.^{23,29}

Se ha descrito un nuevo grupo farmacológico que produce mejoría de la eritropoyesis ineficaz. Este grupo lo constituyen los llamados inhibidores de la ferroportina como VIT-2763. La ferroportina es un transportador de membrana cuya función es la liberación de hierro al plasma. A su vez, la hepcidina bloquea la acción de la ferroportina que conducirá a un aumento de los niveles de ferritina. Por tanto, niveles bajos de ferroportina producen un aumento del hierro citoplasmático. Este aumento de hierro provoca una retroalimentación negativa en la absorción de hierro que junto con la utilización continuada de hierro plasmático estimulan la eritropoyesis, y la producción de hemoglobina. Además, mejora el daño oxidativo.²⁹

1.2.4 Pronóstico

La talasemia menor tiene buen pronóstico por su carácter asintomático y leve de la enfermedad. No aumenta la morbilidad ni la mortalidad.

En cambio, la talasemia mayor es una enfermedad grave con un pronóstico variable a largo plazo, dependiendo de la respuesta a los tratamientos anteriormente comentados.²²

La afectación cardíaca es la principal causa de mortalidad entre los pacientes diagnosticados de talasemia.²²

TALASEMIA MINOR

DIAGNÓSTICO

- Historia clínica compatible
- Frotis sanguíneo
- Conteo sanguíneo completo
- Estudio del hierro
- Electroforesis
- Técnicas prenatales
- Estudio hormonal
- Ecografía abdominal, resonancia magnética

CLÍNICA

- Asintomático normalmente
- Fatiga
- Palidez, ictericia
- Deformidades óseas
- Arritmias, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía
- Coledocolitiasis
- Hepatoesplenomegalia
- Endocrinopatías
- Alteraciones neurológicas

TRATAMIENTO

PRIMER ESCALÓN (LEVE)

- Expectante
- Hábitos de vida saludables
- Trasfusiones

SEGUNDO ESCALÓN (MODERADO-GRAVE)

- Quelantes de hierro
- Hidroxiurea
- Trasplante de células madre
- Terapia génica
- Colectomía
- Esplenectomía

NUEVAS TERAPIAS

- IOX1
- Sotatercept, Luspatercept
- Inhibidores de JAK2
- Inhibidores de la ferroportina
- Quelantes del hierro: minihepcidina y TMPRSS6

Figura 2. Algoritmo de cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de la talasemia menor.^{21,22}

Como se ha comentado anteriormente, la incidencia del Síndrome de Piernas Inquietas aumenta en nuestro país en pacientes con ciertas condiciones predisponentes.

La asociación más frecuente es la anemia por déficit de hierro. Recientemente, varios estudios relacionan este trastorno neurológico con otras posibles causas de anemia como la drepanocitosis o anemia de células. Por este motivo, se cree que pueden existir otras relaciones con otros tipos de anemia como la talasemia menor.

Es posible que la β -talasemia y el SPI compartan características fisiopatológicas relacionadas con el manejo del hierro. En cambio, solo hay un estudio que ha estudiado esta relación y no ha encontrado un aumento de la prevalencia del SPI en los pacientes con talasemia. En este estudio, los niveles de hierro son normales pero la ferritina está elevada. Estos niveles anormalmente aumentados de hierro podrían justificar la ausencia de síntomas del SPI entre estos pacientes siendo un mecanismo protector y por ello, no pueden ser diagnosticados. Aún así, el estudio tiene ciertas limitaciones y no puede ser vinculante. Se debe seguir estudiando la relación entre la talasemia y el SPI.¹²

Por otro lado, se ha descrito la presencia del SPI en pacientes con sobrecarga de hierro como la hemocromatosis, en los cuales el aumento de depósito de hierro periférico contrastaría con un déficit a nivel cerebral³⁴

El estudio de una posible relación entre el Síndrome de Piernas Inquietas y la talasemia menor supondría un avance para el diagnóstico precoz del Síndrome de las Piernas Inquietas y ayudaría a ofrecer una intervención temprana evitando la intensa sintomatología de dichos pacientes. Por este motivo, deben realizarse futuros estudios siguiendo estas líneas de investigación. En el presente trabajo se realiza un análisis de esta posible asociación.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente trabajo se plantea un estudio observacional, descriptivo, transversal, no aleatorizado, de casos, en el que únicamente tenemos un grupo de estudio donde se incluyen todos los pacientes diagnosticados de talasemia menor que cumplen los criterios de inclusión y que no cumplen ninguno de los criterios de exclusión.

1. Ámbito del estudio

Los cuestionarios realizados a los pacientes diagnosticados de talasemia menor se realizaron entre el 12 mayo de 2021 y el 29 de mayo de 2021, tras la aceptación por parte del Comité de Ética de Investigación (CEI) del Hospital Universitario La Ribera (Anexo 6). Estos cuestionarios validados por IRLSSG¹⁸ se realizaron de forma telefónica en la Unidad del Sueño del Hospital Universitario La Ribera después del acceso a las historias clínicas gracias al servicio de hematología y estadística. Los pacientes fueron llamados por teléfono al menos 5 veces durante al menos 3 días diferentes durante diferentes espacios horarios en el día.

2. Diseño del estudio

- 1) Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva del tema en cuestión.
- 2) Plantear la hipótesis de trabajo y los objetivos del estudio.
- 3) Diseñar el estudio y determinar todas sus variables para la recogida de los datos.
- 4) Elaborar el documento del consentimiento informado, la hoja de información para pacientes y las encuestas que se van a realizar.

- 5) Plantear los problemas éticos y solicitar la aprobación del Comité de Ética de Investigación del hospital.
- 6) Contactar con el servicio de hematología y estadística del hospital para poder acceder a las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de talasemia minor.
- 7) Planificar los recursos necesarios para la recogida y el análisis de los datos.
- 8) Elaborar un formulario de recogida de datos en Excel y pasar los cuestionarios a los pacientes.
- 9) Efectuar el análisis de los datos obtenidos y el tratamiento de los mismos.
- 10) Valorar los datos en comparación a lo recogido en la información disponible en la literatura revisada.
- 11) Considerar las limitaciones del estudio.
- 12) Extracción de las conclusiones.

3. Población de estudio y muestra

Pacientes mayores de 18 años y menores de 75 años, diagnosticados de talasemia minor en seguimiento clínico en el Hospital Universitario La Ribera que cumplan los criterios de inclusión y que no cumplan ninguno de los criterios de exclusión y; den su consentimiento para formar parte del estudio después de entender toda la información facilitada.

3.1 Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Pacientes diagnosticados de talasemia minor desde el servicio de hematología del Hospital Universitario La Ribera.
- Pacientes que aceptan voluntariamente participar en el estudio
- Paciente que firman el consentimiento informado (Anexo 5)

3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 75 años.
- Pacientes con otros trastornos del movimiento que no cumplan los criterios diagnósticos del Síndrome de Piernas Inquietas y produzcan confusión en el análisis de los datos.
- Pacientes con enfermedades diagnosticadas que puedan causar Síndrome de Piernas Inquietas secundario a alguna condición predisponente que pueda ser un factor confusor entre la relación de SPI y talasemia minor. Las principales causas secundarias son el embarazo, la enfermedad renal terminal, el uso de fármacos, el déficit de vitamina B12, el déficit de ácido fólico, la presencia de neuropatía periférica asociada a diabetes mellitus, amiloidosis, enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, uremia, fibromialgia, algunos trastornos de la columna vertebral y otros trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la ataxia espinocerebelosa 3 y la enfermedad Charcot-Marie-Tooth.

3.3 Tamaño muestral

En el presente trabajo se plantea un estudio observacional, descriptivo, transversal, no aleatorizado, de casos, en el que únicamente tenemos un grupo de estudio donde se incluyen todos los pacientes diagnosticados de talasemia menor que cumplen los criterios de inclusión y que no cumplen ninguno de los criterios de exclusión.

El tamaño muestral del estudio fue determinado por el número total de pacientes diagnosticados con anterioridad de talasemia menor y en seguimiento en el Hospital Universitario La Ribera que dieron su consentimiento para realizar los cuestionarios de manera telefónica.

Para calcular el tamaño necesario se utiliza la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 pqN}{NE^2 + Z^2 pq}$$

Donde:

n es el tamaño de la muestra

Z es el nivel de confianza

p es la variabilidad positiva

q es la variabilidad negativa

N es el tamaño de la población de estudio

E es la precisión o error

Asumiendo que se acepta un nivel de confianza del 95%, un error permitido del 5% y una variabilidad tanto positiva como negativa del 50%, se realizan las sustituciones necesarias de la fórmula:

n es el tamaño de la muestra

Z es el nivel de confianza al 95% = 1,6

p es la variabilidad positiva al 50% = 0,5

q es la variabilidad negativa al 50% = 0,5

N es el tamaño de la población de estudio = 698

E es la precisión o error al 5% = 0,071

$$n = \frac{1,6^2 \cdot 0,5 \cdot 0,5 \cdot 698}{698 \cdot 0,071^2 + 1,6^2 \cdot 0,5 \cdot 0,5}$$

Por tanto, el tamaño muestral total mínimo que se debe asumir es de 107 pacientes diagnosticados de talasemia menor en el Hospital Universitario La Ribera que deben pasar el cuestionario en la Unidad del Sueño sobre SPI entre el 12 de mayo de 2021 y el 29 de mayo de 2021.

4. Variables

A continuación, se recogen en tablas las variables del estudio que se van a analizar después de realizar una exhaustiva revisión bibliográfica de la literatura para determinar los diferentes parámetros que influyen en la fisiopatología del Síndrome de Piernas Inquietas en pacientes diagnosticados de talasemia menor.

En primer lugar, tras la lectura de la hoja de información para pacientes, la firma del consentimiento informado y la aceptación de la participación en el estudio se solicitará una serie de datos de contacto (código de paciente, nombre y apellidos, número de teléfono y día/hora de llamada). Después, se recopilarán datos generales de una anamnesis clínica detallada y datos antropométricos (Tabla 1) (Anexo 2).

Tabla 3. Variables de estudio

Variable	Tipo	Definición	Unidades de medida
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Condición biológica y fisiológica que define a los pacientes	Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente	Años

Una vez tomados todo los datos clasificatorios y discriminativos del paciente, se pasará a realizar los cuestionarios de preguntas adjuntados (Anexo 1) (Anexo 2) que pertenecen a la fase de estudio propiamente dicha y se recogerán en las siguientes tablas de variables principales y secundarias.

Tabla 4. Variables principales del estudio

Variable	Unidades de medida	Resultados
Síntomas en miembros inferiores	SI NO	
Síntomas en miembros superiores	SI NO	
Calambres	SI NO	
Parestesias	SI NO	
Inquietud motora que alivia molestias	SI NO	
Molestias en estado de reposo	SI NO	
Molestias en estado de actividad	SI NO	
Bipedestación para aliviar síntomas	SI NO	

Variable	Unidades de medida	Resultados
Deambulaci3n para aliviar sntomas	SI NO	
Masajes para aliviar sntomas	SI NO	
Estiramientos para aliviar sntomas	SI NO	
Empeoramiento vespertino	SI NO	
Dificultad para dormir	SI NO	
Baja calidad del sueo	SI NO	
Somnolencia diurna	SI NO	
Cansancio	SI NO	
Afectaci3n de la calidad de vida	SI NO	

Variable	Unidades de medida	Resultados
Depresión	SI NO	
Irritabilidad	SI NO	
Tristeza	SI NO	

Tabla 5. Variables secundarias del estudio

Variable	Tipo	Definición	Unidades de medida
Síntomas en miembros inferiores	Cualitativa ordinal	Percepción de síntomas en miembros inferiores	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)
Síntomas en miembros superiores	Cualitativa ordinal	Percepción de síntomas en miembros superiores	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)
Inquietud motora que alivia molestias	Cualitativa ordinal	Aumento de la actividad para controlar los síntomas	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)
Deambulación para aliviar síntomas	Cualitativa ordinal	Necesidad de andar para controlar los síntomas	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)

Variable	Tipo	Definición	Unidades de medida
Dificultad para dormir	Cualitativa ordinal	Falta de conciliación y mantenimiento del sueño	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)
Somnolencia diurna	Cualitativa ordinal	Sensación de cansancio, pesadez, sueño, embotamiento de los sentidos torpeza en los movimientos motivados por una baja calidad del sueño	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)
Cansancio	Cualitativa ordinal	Presencia de síntomas como fatiga, falta de fuerza o agotamiento	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)
Afectación de la calidad de vida	Cualitativa ordinal	Experimenta sintomatología intensa que genera dificultad en la realización de sus tareas cotidianas	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)

Variable	Tipo	Definición	Unidades de medida
Depresión	Cualitativa ordinal	Síndrome caracterizado por una tristeza vital y por la inhibición de las funciones psíquicas	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)
Irritabilidad	Cualitativa ordinal	Tendencia a enfurecerse, enojarse por situaciones cotidianas	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)
Tristeza	Cualitativa ordinal	De carácter melancólico, nostálgico, apesadumbrado	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)
Intensidad de síntomas	Cualitativa ordinal	Magnitud con las que se presentan las manifestaciones clínicas	Cuestionario (leve, moderado, fuerte, muy fuerte)

5. Métodos y análisis estadísticos

Las variables cuantitativas que se organicen según una distribución normal utilizarán como medidas de dispersión la media y la desviación estándar. En cambio, para aquellas con una distribución no normal se analizarán con la mediana y el rango intercuartílico.

Para el análisis de la correlación entre las distintas variables se utilizarán los estadísticos específicos según la naturaleza y el comportamiento de la variable. En todos los casos el nivel de significación P será igual o menor a 0,05.

6. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda se realizó en Pubmed con los términos "beta thalassemia", "thalassemia minor anemia", "restless legs syndrome" y el operador booleano "AND" para realizar las posibles combinaciones.

Se escogieron estudios recientes, mayoritariamente, con fechas de publicación menores a 5 años. Además, los resultados de la búsqueda fueron seleccionados según los criterios y las características que se consideraron más importantes por el autor.

7. Consideraciones éticas

Antes de realizar cualquier tratamiento de datos de los pacientes incluidos en el estudio se solicitó permiso a la Unidad del Sueño del Hospital Universitario La Ribera y la aceptación por parte del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario La Ribera, ya que el presente estudio se elabora con pacientes mayores de edad diagnosticados de talasemia minor y trata información de carácter personal:

- Datos personales
- Información de la historia clínica

Previo a poder recoger los datos del paciente, como acceder a la propia historia clínica debemos de tener firmado por el paciente el consentimiento informado, en el cual se explica de forma completa y detallada el estudio a nuestro paciente, como el objetivo, la realización, las instrucciones, las restricciones, las obligaciones, los riesgos limitados y los beneficios de la investigación. El paciente comprende que la decisión de participar en este estudio es completamente autónoma de su persona y puede cambiar de opinión y retirar su participación en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones de su elección.

Una vez firmado el consentimiento informado y tras la realización de los cuestionarios, los datos personales y médicos del paciente serán registrados para los fines del estudio. Esta información personal quedará protegida por la aplicación del actual reglamento europeo, llamado RGPD por sus siglas en español (Reglamento General de Protección de Datos), según lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Igualmente, de conformidad con los Principios Básicos para toda Investigación Médica, la Declaración de Helsinki, lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación biomédica publicada en el BOE núm. 159, lo dispuesto en la legislación vigente en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantías de los Derechos Digitales publicada en el Boletín Oficial del Estado y; los artículos 197 y sucesivos del C. Penal, quienes intervengan en cualquier fase del tratamiento de los datos de carácter personal está obligado al secreto profesional respecto de los mismos y al deber de guardarlos.

Solo un número limitado de personas autorizadas, involucradas en este estudio, pueden consultar el expediente personal, en el propio Centro (Hospital La Ribera), y únicamente para llevar a cabo las tareas necesarias para la realización del estudio o para garantizar la calidad del mismo.

Los datos personales recogidos para propósitos del estudio serán codificados antes de enviarlos para su análisis.

Todas las partes interesadas involucradas en el estudio garantizan el cumplimiento de todas las directrices de los requisitos de protección de datos y no mostrarán ni el nombre ni apellidos en ningún informe ni publicación impresa o en línea.

VII. RESULTADOS

Dentro del estudio fueron revisadas las historias de 698 pacientes diagnosticados de talasemia menor y en seguimiento por el Hospital Universitario La Ribera. Tras la revisión de la HC de los 698 pacientes, se incluyeron los aquellos que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, resultando un total de 303 pacientes (43.41%). Este tamaño muestral fue superado por el tamaño muestral mínimo calculado que fue de 107 pacientes.

Por tanto, fueron excluidos del estudio un total de 395 pacientes ya que cumplían algún criterio de exclusión especificado en el apartado de material y métodos. Estos constituyeron un 56.59% de la población total del estudio.

Tabla 6. Porcentajes y resultados de los pacientes excluidos en el estudio.

		Motivo	Porcentaje del total (698)	Porcentaje de los excluidos (395)	Nº de pacientes
Excluidos 56.59 % (395)	Por edad	Menores de 18 años	12.32%	21.77%.	86 pacientes
			0.14%	0.25%	1 fallecido
	-29.80% del total	Mayores de 75 años	17.48%	30.89%	122 pacientes
			8.74%	15.44%	61 fallecidos
	- 52.66% de los excluidos (208)				
	Éxitus		6.88%	12.15%	48 pacientes
	Causas secundarias	Enfermedad renal crónica	2.01%	3.54%	14 pacientes
		Artritis reumatoide	1.29%	2.28 %	9 pacientes
		Embarazo	1.15%	2.03%	8 pacientes
		Fibromialgia	0.86%	1.52%	6 pacientes
- 7.88 % del total					
- 13.92% de los excluidos (55)					

	Motivo	Porcentaje del total (698)	Porcentaje de los excluidos (395)	Nº de pacientes	
Excluidos 56.59 % (395)	Causas secundarias - 7.88 % del total - 13.92% de los excluidos (55)	Neuropatía diabética	0.43 %	0.76 %	3 pacientes
		Celiaquía	0.72 %	1.27 %	5 pacientes
		E. neurológica	0.43 %	0.76 %	3 pacientes
		Niveles bajos de ácido fólico	0.29 %	0.51 %	2 pacientes
		Niveles bajos de vitamina B12	0.29 %	0.51 %	2 pacientes
		E. Parkinson	0.29 %	0.51 %	2 pacientes
		Esclerosis múltiple	0.14%	0.25%	1 paciente
	Rechazo participación		2.15%	3.80%	15 pacientes
	Datos erróneos		6.30%	11.14 %	44 pacientes

	Motivo		Porcentaje del total (698)	Porcentaje de los excluidos (395)	Nº de pacientes
Excluidos 56.59 % (395)	Imposible contactar		2.15%	3.80%	15 pacientes
	No talasemia minor		1%	1.77%	7 pacientes
	Historia clínica sin paciente		0.43%	0.76%	3 pacientes

Tabla 7. Porcentajes y resultados de los pacientes incluidos en el estudio.

	Motivo	Porcentaje del total (698)	Porcentaje de los incluidos (303)	Nº de pacientes
Incluidos 43.41% (303)	SI SPI	11.17%	25.74%	78 pacientes
	NO SPI	32.23%	74.26%	225 pacientes

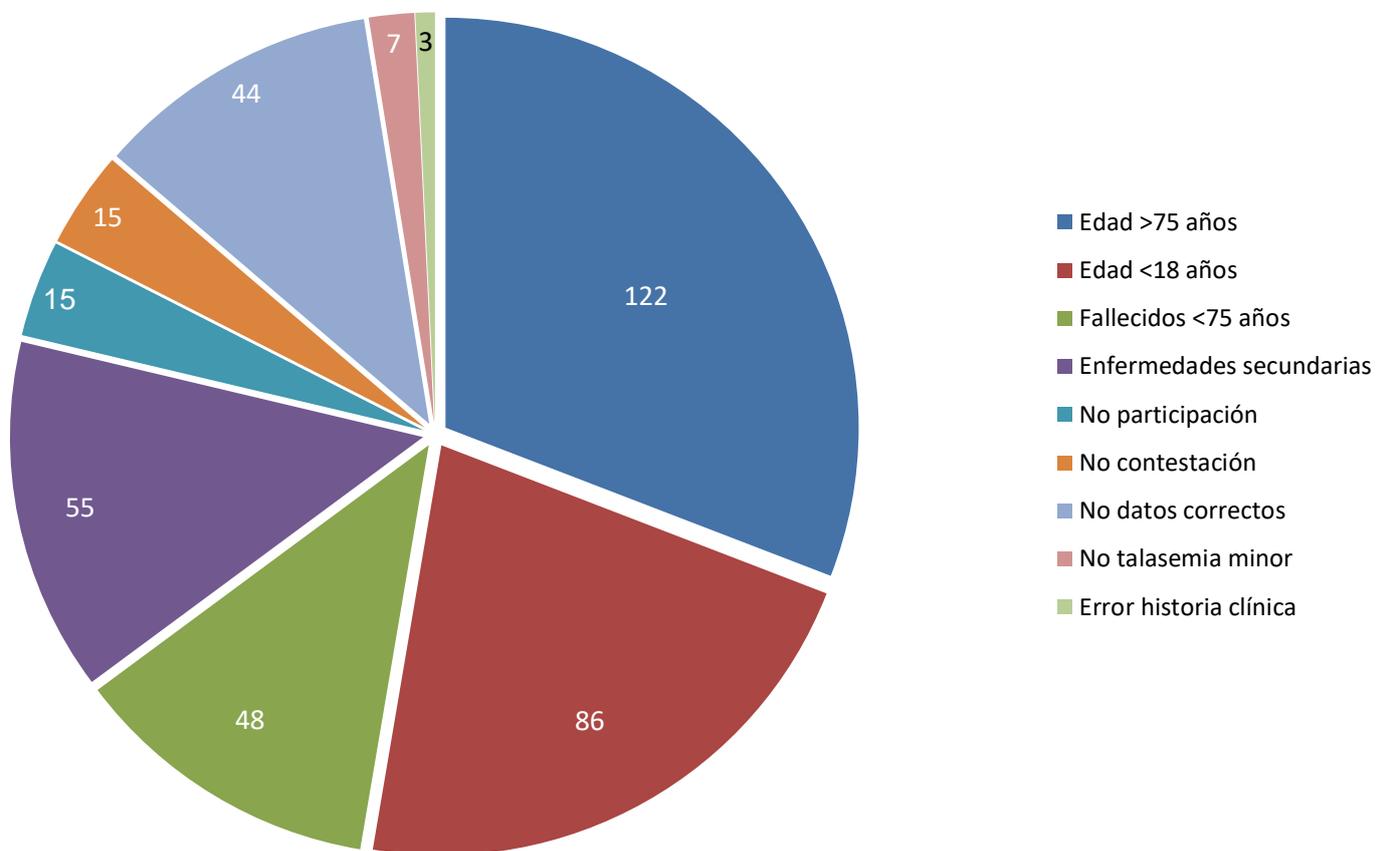


Figura 3. Resumen gráfico de las causas de los 395 pacientes excluidos

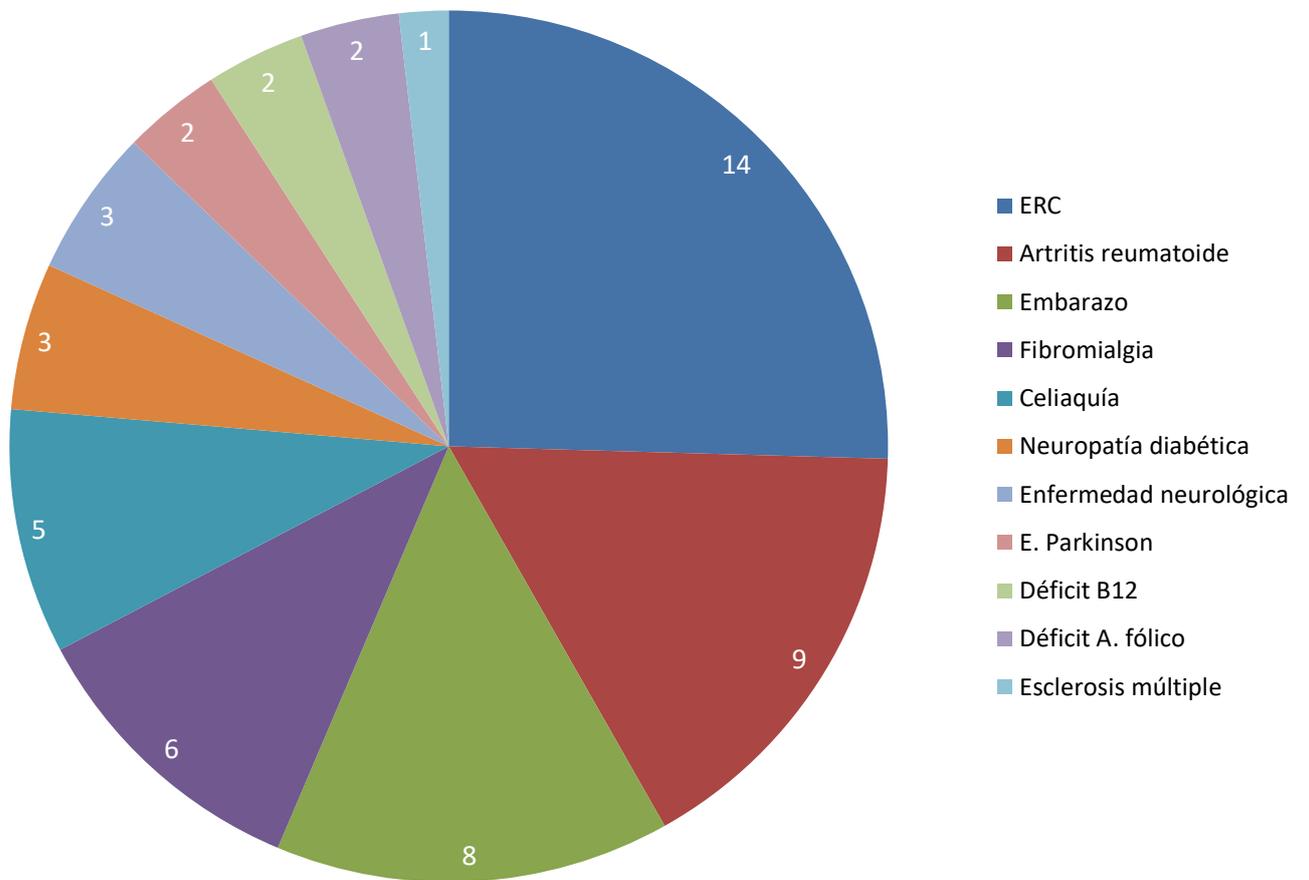


Figura 4. Resumen gráfico de las enfermedades secundarias de los 55 pacientes excluidos por este motivo

En conclusión, de las 698 historias clínicas facilitadas por el servicio de hematología y estadística del Hospital Universitario La Ribera solo se incluyeron como muestra del estudio a un total de 303 pacientes después de pasar por el método de cribado realizado mediante los criterios de exclusión o haber alegado otro motivo por el que ese paciente no podía participar. Del total de la muestra constituida por 303 pacientes, 78 pacientes fueron diagnosticados de Síndrome de Piernas Inquietas según sus respuestas contestadas en los cuestionarios realizados de manera telefónica y 225 contestaron negativamente a las preguntas.

Por tanto, el porcentaje de pacientes diagnosticados de talasemia menor que presentan SPI es significativamente alto con un 25.74% de los pacientes frente a otros estudios científicos realizados. El porcentaje de los 78 pacientes que contestaron afirmativamente a las preguntas del cuestionario homologado constituyen ese 25.74% y el resto de pacientes que no presenta los síntomas que caracterizan al SPI son el 74.26%, un total de 225 pacientes. Estos porcentajes fueron calculados sobre la muestra total del estudio que fue de 303 pacientes.

Evaluando los pacientes incluidos en el estudio diagnosticados de SPI en función del sexo observamos que existe una mayor proporción de pacientes con síntomas de SPI de sexo femenino, con un total de 61 casos (78.21%). En cambio, de sexo masculino hay documentados 17 casos, un 21.79% del total de la muestra.

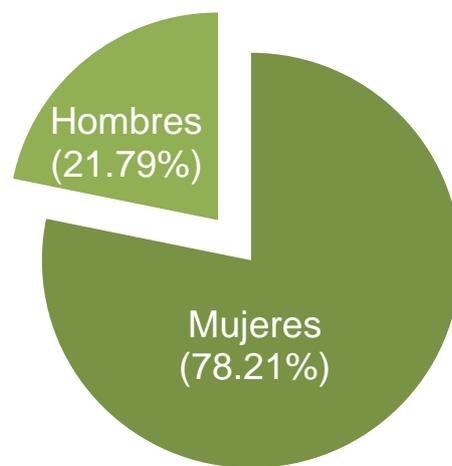


Figura 5. Distribución de los pacientes con síntomas de SPI en función del sexo.

También se puede observar un comportamiento diferente entre la asociación de talasemia menor y el SPI según la edad de los pacientes incluidos en el estudio.

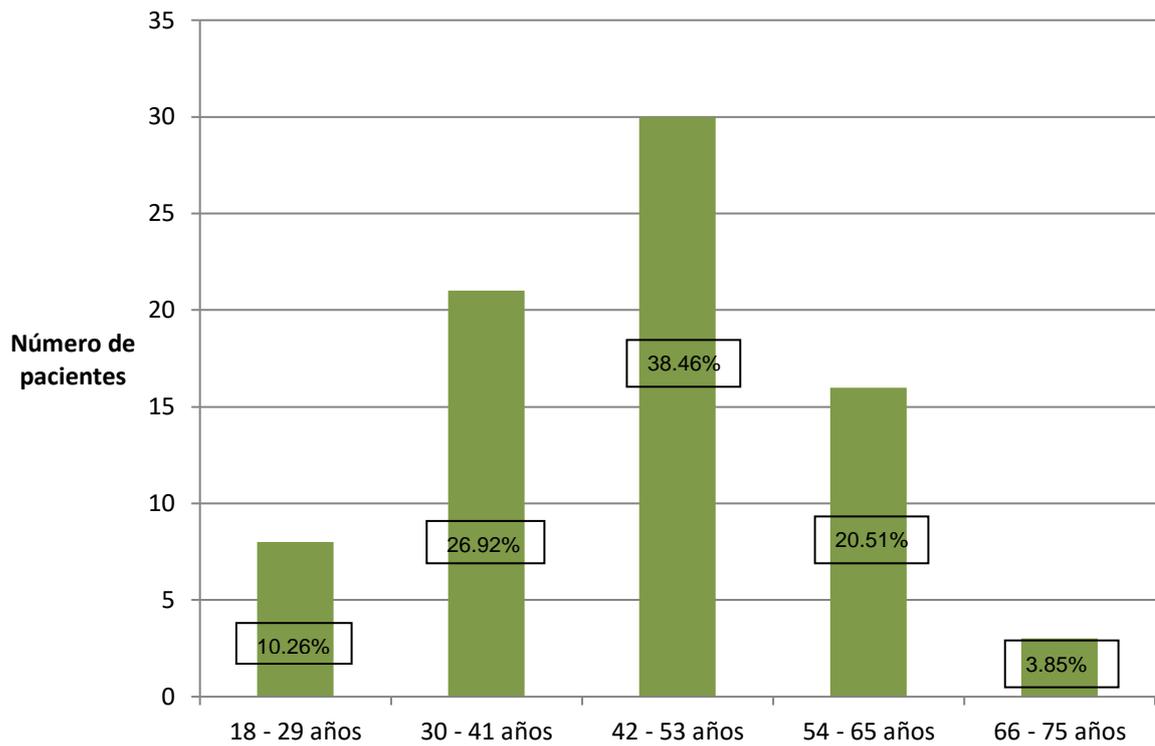


Figura 6. Proporción de pacientes con síntomas de SPI en función de los rangos de edad.

El total de los 78 pacientes (61 mujeres, 17 hombres) incluidos en el estudio fue dividido en 5 subgrupos según unos rangos de edad establecidos.

- El primer subgrupo formado por los pacientes que tienen entre 18 y 29 años son un total de 8 pacientes (10.26%) del total.
En este grupo las 8 pacientes fueron mujeres, (13.11%) del total de mujeres diagnosticadas de SPI y no hay ningún hombre 0%.
- El segundo subgrupo formado por los pacientes con edad entre 30 y 41 años son un total de 21 (26.92%) del total.
En este grupo hay 16 mujeres (26.23%) del total de mujeres diagnosticadas de SPI y hay 5 hombres (29.41%) del total de hombres que están diagnosticados de SPI.
- El tercer subgrupo formado por los pacientes con edad comprendida entre los 42 años y los 53 años son un total de 30 pacientes (38.46%) del total.
En este grupo tenemos 26 mujeres (42.62%) del total de mujeres diagnosticadas de SPI y 4 hombres (23.52%) del total de hombres diagnosticados de SPI.
- El cuarto subgrupo formado por los pacientes con edad comprendida entre 54 años y 65 años (20.51%) del total.
En este grupo hay 8 mujeres (13.11%) del total de mujeres diagnosticadas de SPI y 8 hombres (47.05%) del total de hombres diagnosticados de SPI.
- El quinto subgrupo formado por los pacientes con edad comprendida entre 66 y 75 años (3.85%) del total.
En este grupo las 3 pacientes son mujeres, (4.92%) del total de mujeres diagnosticadas de SPI y no contamos con ningún hombre 0%.

..

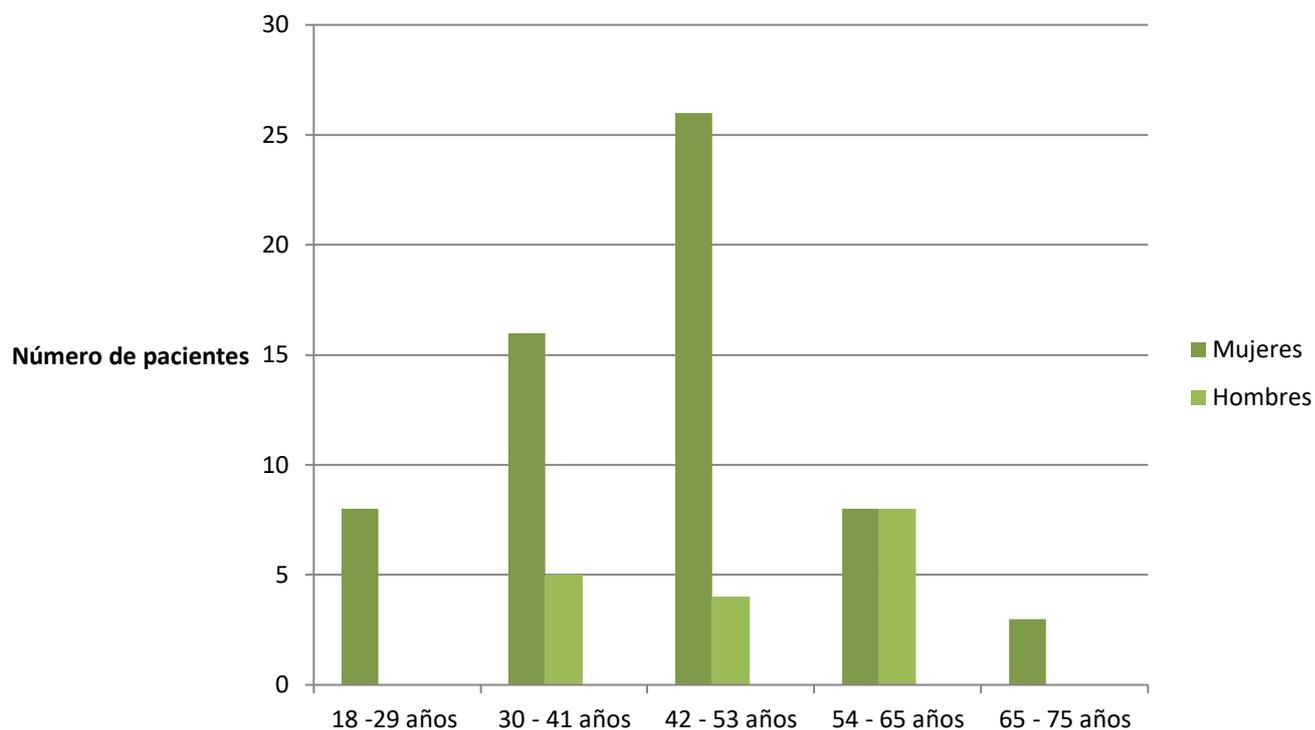


Figura 7. Proporción de pacientes con síntomas de SPI en función del sexo y los rangos de edad.

En la siguiente las siguientes tablas quedan reflejados todos los datos generales recogidos de los 78 pacientes diagnosticados de SPI dentro de los 303 que forman la muestra.

Tabla 8. Resultados de las variables del estudio de los diagnosticados del SPI.

Variable	Unidades/Rango de medida	Resultados
Sexo	Masculino Femenino	17 hombres (21.79%) 61 mujeres (78.21%)
Edad	Años	<p>18-29 años: 8 pacientes (10.26%) 8 mujeres de 61 = 13.11% 0 hombres de 17 = 0%</p> <p>30-41 años: 21 pacientes (26.92%) 16 mujeres de 61= 26.23% 5 hombres de 17 = 29.41%</p> <p>42-53 años: 30 pacientes (38.46%) 26 mujeres de 61= 42.62% 4 hombres de 17 = 23.52%</p> <p>54-65 años: 16 pacientes (20.51%) 8 mujeres de 61= 13.11% 8 hombres de 17 = 47,05%</p> <p>65-75 años: 3 pacientes (3.85%) 3 mujeres de 61= 4.92% 0 hombres de 17 = 0%</p>

Tabla 9. Resultados datos generales y valores analíticos de los casos diagnosticados de SPI.

		Media	Mediana
Mujeres	Edad	43.85 44 años	44 años
	Hemoglobina	12.1 g/dl	12g/dl
	Hematocrito%	38.48	38.45
	Ferritina	62.94 ng/ml	35 ng/ml
	Transferrina	279.67 mg/dl	270 mg/dl
	Hierro	75.07µg/dl	78µg/dl
Hombres	Edad	49.05 49 años	53 años
	Hemoglobina	11.69 g/dl	12.2 g/dl
	Hematocrito%	40.8	39
	Ferritina	84.45 ng/ml	87ng/ml
	Transferrina	226.2 mg/dl	239 mg/dl
	Hierro	98.5µg/dl	99µg/dl

Después de analizar los datos de la muestra de los 78 pacientes que contestaron positivamente al cuestionario telefónico, la media global de la edad del estudio fue 44.99, es decir, 45 años. La moda de la edad fue 44 años y la mediana 44.5.

Tabla 10. Resultados de las variables principales del estudio

Variable	Unidades de medida	Resultados
Síntomas en miembros inferiores	SI NO	78 (100%) 0 (0%)
Síntomas en miembros superiores	SI NO	2 (2.56%) 76 (97.44%)
Calambres	SI NO	2 (2.56%) 76 (97.44%)
Parestesias	SI NO	78 (100%) 0 (0%)
Inquietud motora que alivia molestias	SI NO	77 (98.72%) 1 (1.28%)

Variable	Unidades de medida	Resultados
Molestias en estado de reposo	SI NO	78 (100%) 0 (0%)
Molestias en estado de actividad	SI NO	0 (0%) 78 (100%)
Deambulaci3n para aliviar sntomas	SI NO	56 (71.79%) 22 (28.21%)
Masajes para aliviar sntomas	SI NO	26 (33.33%) 52 (66.67%)
Estiramientos para aliviar sntomas	SI NO	12 (15.38%) 66 (84.62%)

Variable	Unidades de medida	Resultados
Empeoramiento vespertino	SI NO	77 (98.72%) 1 (1.28%)
Dificultad para dormir	SI NO	61 (78.21%) 17 (21.79%)
Baja calidad del sueño	SI NO	62 (79.49%) 16 (20.51%)
Somnolencia diurna	SI NO	19.23% (15) 80.77% (63)
Cansancio	SI NO	65 (83.33%) 13 (16.67%)
Impacto en la calidad de vida	SI NO	34 (43.59%) 44 (56.41%)
Depresión	SI NO	6 (7.69%) 72 (92.31%)

Variable	Unidades de medida	Resultados
Irritabilidad	SI NO	50 (64.1%) 28 (35.9%)
Tristeza	SI NO	44 (56.41%) 34 (43.59%)

A continuación, se describen las diferentes intensidades de los síntomas manifestadas por los pacientes que permiten incluir a estos dentro del grupo de diagnosticados de SPI.

Tabla 11. Resultados de las variables principales del estudio según la intensidad

Variable	Unidades de medida	Resultados
Síntomas en miembros inferiores	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	13 (16.67%) 31 (39.74%) 27 (34.62%) 7 (8.97%)
Síntomas en miembros superiores	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	0 (0%) 1 (50%) 1 (50%) 0 (0%)
Inquietud motora que alivia molestias	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	7 (9.09%) 7 (9.09%) 20 (25.97%) 43 (55.84%)
Deambulaci3n para aliviar sntomas	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	5 (8.93%) 6 (10.71%) 13 (23.21%) 32 (54.14%)

Variable	Unidades de medida	Resultados
Dificultad para dormir	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	14 (22.95%) 14 (22.95%) 23 (37.70%) 10 (16.39%)
Somnolencia diurna	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	0 (0%) 0 (0%) 4 (26.67%) 11 (73.33%)
Cansancio	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	18 (27.69%) 17 (26.15%) 19 (29.23%) 11 (16.92%)
Impacto en la calidad de vida	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	3 (8.82%) 10 (29.41%) 16 (47.06%) 5 (14.71%)
Depresión	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	0 (0%) 1 (16.67%) 1 (16.67%) 4 (66.67%)

Variable	Unidades de medida	Resultados
Irritabilidad	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	15 (30%) 15 (30%) 12 (24%) 8 (16%)
Tristeza	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	10 (22.73%) 12 (27.27%) 10 (22.73%) 12 (27.27%)
Intensidad de síntomas	Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	18 (23.08%) 24 (30.77%) 24 (30.77%) 12 (15.38%)

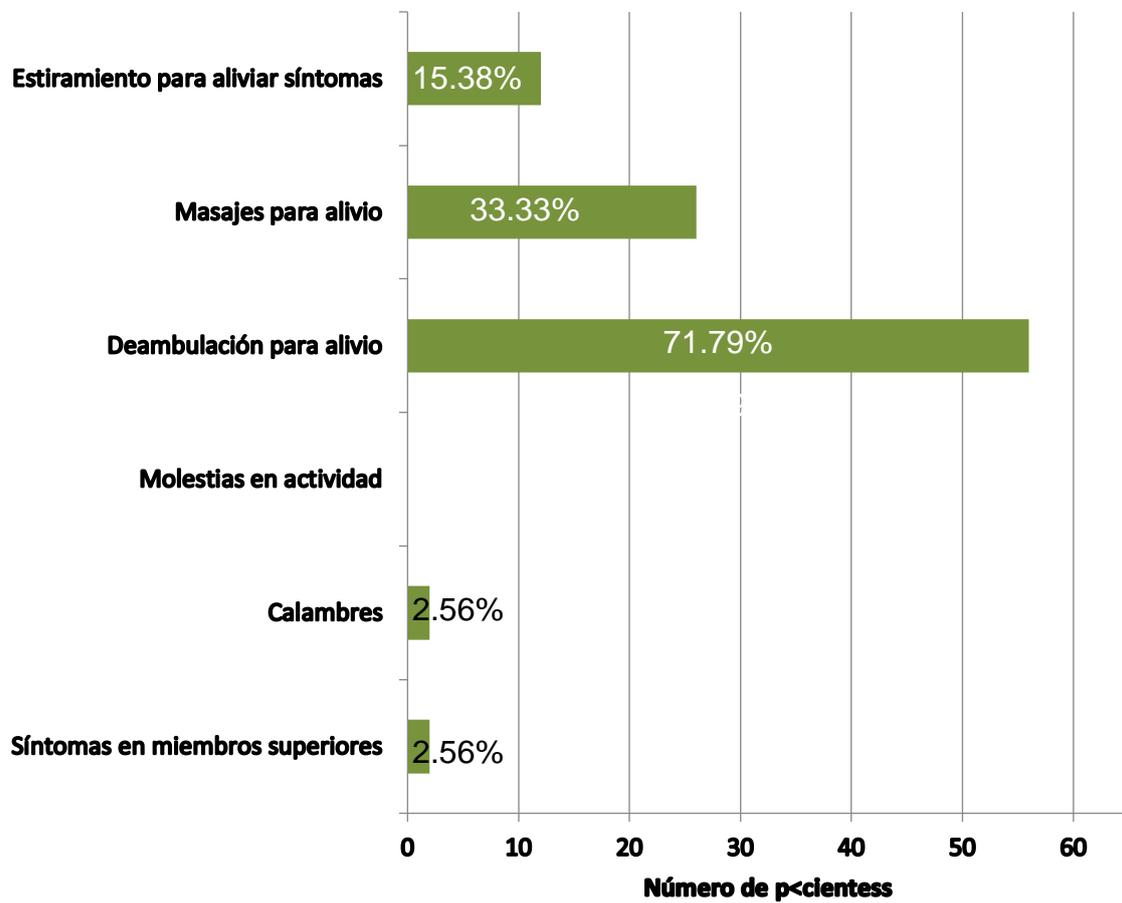


Figura 8. Número de pacientes que presentan síntomas del SPI 1

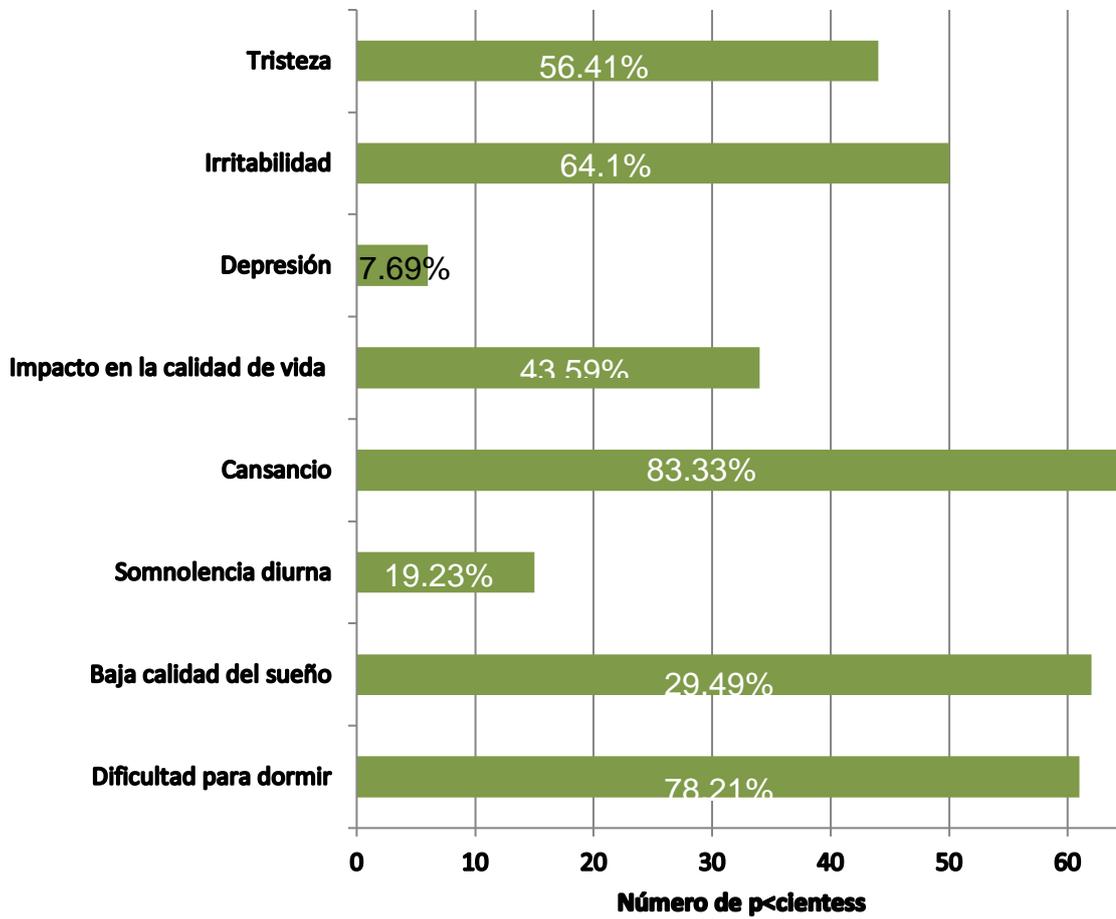


Figura 9. Número de pacientes que presentan síntomas del SPI 2

Tras conocer la prevalencia de cada uno de los síntomas presentados por los pacientes que conforman el estudio clínico, se procedió a analizar la cantidad de síntomas que coexisten en cada uno de los pacientes. Se obtuvo que la mayoría de los pacientes son plurisintomáticos presentando varios de los 24 síntomas recogidos en los cuestionarios.

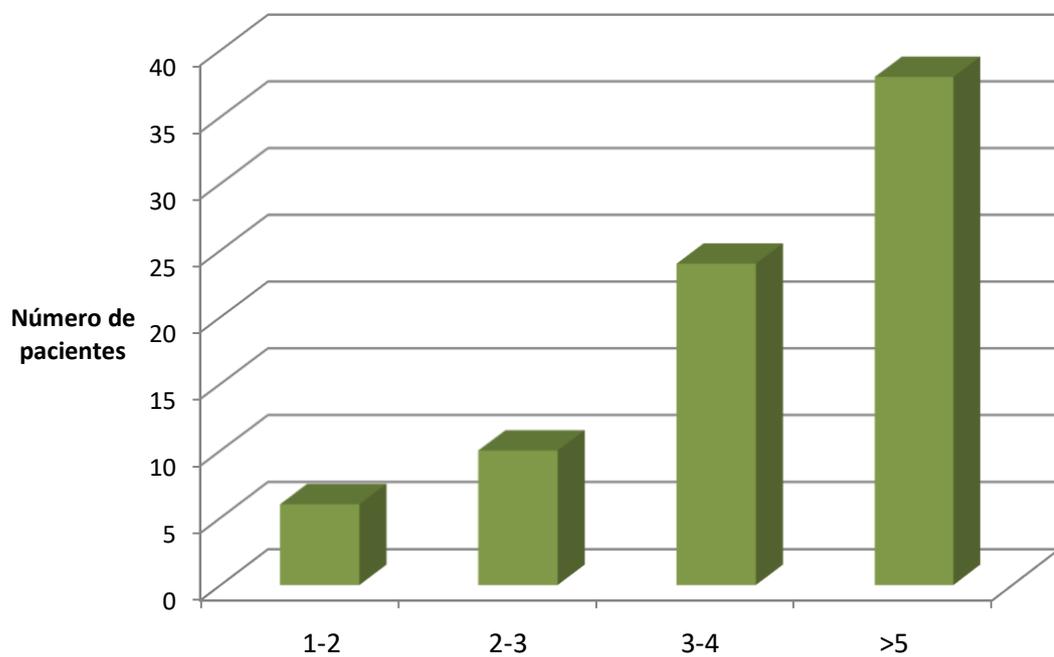


Figura 10. Número de síntomas de SPI por paciente

7.1 Resultados principales agrupados por variables

En este apartado se estudian los resultados correspondientes derivados de la comparación entre las variables del estudio.

7.1.1 Resultados según el sexo

En la Tabla 7 se describen los resultados obtenidos para cada uno de los síntomas que presentan los pacientes incluidos dentro del grupo de pacientes con talasemia menor y SPI, según el sexo, indicando el número de casos y porcentaje de cada uno.

Tabla 12. Resultados de las variables principales del estudio según sexo

Variable	Unidades de medida	Sexo	
		Femenino	Masculino
Síntomas en miembros inferiores	SI	61 (78.21%)	17 (21.79%)
	NO	0 (0%)	0 (0%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	61 (100%)	17 (100%)
Síntomas en miembros superiores	SI	1 (50%)	1 (50%)
	NO	60 (78.95%)	16 (21.05%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	1 (1.64%)	1 (5.88%)

Variable	Unidades de medida	Sexo	
		Femenino	Masculino
Calambres	SI	2 (100%)	0 (0%)
	NO	59 (77.63%)	17 (22.37%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	2 (3.28%)	0 (0%)
Parestesias	SI	61 (78.21%)	17 (21.79%)
	NO	0 (0%)	0 (0%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	61 (100%)	17 (100%)
Inquietud motora que alivia molestias	SI	60 (77.92%)	17 (22.08%)
	NO	1 (100%)	0 (0%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	60 (98.36%)	17 (100%)
Molestias en estado de reposo	SI	61 (78.21%)	17 (21.79%)
	NO	0 (0%)	0 (0%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	61 (100%)	17 (100%)

Variable	Unidades de medida	Sexo	
		Femenino	Masculino
Molestias en estado de actividad	SI	0 (0%)	0 (0%)
	NO	61 (78.21%)	17 (21.79%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	0 (0%)	0 (0%)
Deambulaci3n para aliviar sntomas	SI	42 (75%)	14 (25%)
	NO	19 (86.36%)	3 (13.64%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	42 (68.85%)	14 (82.35%)
Masajes para aliviar sntomas	SI	19 (73.08%)	7 (26.92%)
	NO	42 (80.77%)	10 (19.23%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	19 (31.15%)	7 (41.18%)

Variable	Unidades de medida	Sexo	
		Femenino	Masculino
Estiramientos para aliviar síntomas	SI	9 (75%)	3 (25 %)
	NO	52 (78.79%)	14 (21.21%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	9 (14.75%)	3 (17.65%)
Empeoramiento vespertino	SI	60 (77.92%)	17 (22.08%)
	NO	1 (100%)	0 (0%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	60 (98.36%)	17 (100%)
Dificultad para dormir	SI	51 (83.61%)	10 (16.39%)
	NO	10 (58.82%)	7 (41.18%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	51 (83.61%)	10 (58.82%)
Baja calidad del sueño	SI	49 (79.03%)	13 (20.97%)
	NO	12 (75%)	4 (33.33%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	49 (80.33%)	13 (76.47%)

Variable	Unidades de medida	Sexo	
		Femenino	Masculino
Somnolencia diurna	SI	12 (80%)	3 (20%)
	NO	49 (77.78%)	14 (22.22%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	12 (19.67%)	3 (17.65%)
Cansancio	SI	51 (78.46%)	14 (21.54%)
	NO	10 (76.92%)	3 (23.08%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	51 (83.61%)	14 (82.35%)
Impacto en la calidad de vida	SI	27 (79.41%)	7 (20.59%)
	NO	34 (77.27%)	10 (22.73%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	27 (44.26%)	7 (41.18%)

Variable	Unidades de medida	Sexo	
		Femenino	Masculino
Depresión	SI	5 (83.33%)	1 (16.67%)
	NO	56 (77.78%)	16 (22.22%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	5 (8.20%)	1 (5.88%)
Irritabilidad	SI	40 (80%)	10 (20%)
	NO	21 (75%)	7 (25%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	40 (65.57%)	10 (58.82%)
Tristeza	SI	35 (79.55%)	9 (20.45%)
	NO	26 (76.47%)	8 (23.53%)
	Total porcentaje del grupo por sexo	35 (57.38%)	9 (52.94%)

7.1.2 Resultados según rangos de edad

Como se ha comentado anteriormente, los 78 pacientes de la muestra que contestaron favorablemente y fueron diagnosticados de SPI se dividieron en 5 subgrupos según la edad.

En la Tabla 10 se describen los resultados obtenidos para cada uno de los síntomas según estos rangos (R1: 18-29 años, R2: 30-41 años, R3: 42-53 años, R4: 54-65 años, R5: 66-75 años)

Tabla 13. Resultado de las variables principales del estudio según rango de edad (en negro mujeres, en rojo hombres).

Variable	Unidades de medida	Grupos de edad				
		18-29 años	30-41 años	42-53 años	54-65 años	66-75 años
Síntomas en miembros inferiores	SI	8 (10.26%)	16 5 (26.92%)	26 4 (38.46%)	8 8 (20.51%)	3 (3.85%)
	NO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Síntomas en miembros superiores	SI	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
	NO	8 (10.53%)	20 (26.32%)	20 (26.32%)	15 (19.74%)	3 (3.95%)
Calambres	SI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1(50%)	1 (50%)
	NO	8 (10.53%)	21 (27.63%)	30 (39.47%)	15 (19.74%)	2 (2,63%)

Variable	Unidades de medida	Grupos de edad				
		18-29 años	30-41 años	42-53 años	54-65 años	66-75 años
Parestesias	SI	8 (10.26%)	16 5(26.92%)	26 4(38.46%)	8 8(20.51%)	3 (3.85%)
	NO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Inquietud motora que alivia molestias	SI	8 (10.39%)	15 5(25.97%)	26 4(38.96%)	8 8(20.78%)	3 (3.9%)
	NO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Molestias en estado de reposo	SI	8 (10.26%)	16 5(26.92%)	26 4(38.46%)	8 8(20.51%)	3 (3.85%)
	NO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Molestias en estado de actividad	SI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	NO	8 (10.26%)	21 (26.92%)	30 (38.46%)	16 (20.51%)	3 (3.85%)

Variable	Unidades de medida	Grupos de edad				
		18-29 años	30-41 años	42-53 años	54-65 años	66-75 años
Deambulaci3n para aliviar s3ntomas	SI	6 (10.71%)	9 5 (25%)	17 4 (37.5%)	8 5 (23.21%)	2 (3.57%)
	NO	2 (9.09%)	4 (18.18%)	9 (40.91%)	3 (13.64%)	1 (4.55%)
Masajes para aliviar s3ntomas	SI	2 (7.69%)	5 3 (30.77%)	7 1 (30.77%)	2 3 (19.23%)	3 (11.54%)
	NO	6 (11.54%)	13 (25%)	22 (42.31%)	11 (21.15%)	0 (0%)
Estiramientos para aliviar s3ntomas	SI	1 (8.33%)	3 (25%)	3 2(41.67%)	2 1 (25%)	0(0%)
	NO	7 (10.61%)	18 (27.27%)	25 (37.88%)	13 (19.7%)	3 (4.55%)
Empeoramiento vespertino	SI	8 (10.39%)	15 5(25.97%)	26 4(38.96%)	8 8(20.78%)	3 (3.9%)
	NO	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dificultad para dormir	SI	7 (11.48%)	14 3 (27.87%)	21 2 (37.7%)	7 5 (19.63%)	2 (3.28%)
	NO	1 (5.88%)	4 (23.53%)	7(41.48%)	4 (23.53%)	1 (5.88%)

Variable	Unidades de medida	Grupos de edad				
		18-29 años	30-41 años	42-53 años	54-65 años	66-75 años
Baja calidad del sueño	SI	5 (8.06%)	12 3 (24.19%)	22 3 (40.32%)	7 7 (22.58%)	3 (4.84%)
	NO	3 (18.75%)	6 (37.5%)	5 (31.25%)	2 (12.5%)	0 (0%)
Somnolencia diurna	SI	0 (0%)	1 (6.67%)	4 2 (40%)	5 2 (46.67%)	1 (6.67%)
	NO	8 (12.7%)	20 (31.75%)	24 (38.1%)	9 (14.29%)	2 (3.17%)
Cansancio	SI	5 (7.69%)	13 2 (23.08%)	23 5 (46.08%)	7 7 (21.54%)	3 (4.62%)
	NO	3 (23.08%)	6 (46.15%)	2 (15.38%)	2 (15.38%)	0 (0%)
Impacto en la calidad de vida	SI	1 (2.94%)	7 2 (26.47%)	12 2 (41.18%)	6 3 (26.47%)	1 (2.94%)
	NO	7 (15.91%)	12 (27.27%)	16(36.36%)	7 (15.91%)	2 (4.55%)

Depresión	SI NO	2 (33.33%) 6 (8.33%)	0 (0%) 21 (29.17%)	2 (33.33%) 28 (38.89%)	1 (16.67%) 15 (20.83%)	1 (16.67%) 2 (2.78%)

Variable	Unidades de medida	Grupos de edad				
		18-29 años	30-41 años	42-53 años	54-65 años	66-75 años
Irritabilidad	SI NO	5 (10%) 3 (10.71%)	9 4 (26%) 8 (28.57%)	19 2 (42%) 9 (32.14%)	5 4 (18%) 7 (25%)	2 (4%) 1 (3.57%)
Tristeza	SI NO	3 (6.82%) 5 (14.71%)	8 3 (25%) 10 (29.41%)	17 2 (43.18%) 11 (32.35%)	5 4 (20.45%) 7 (20.59%)	2 (4.55%) 1 (2.94%)

7.1.3 Resultados según la intensidad

Los 78 pacientes de la muestra que contestaron favorablemente y fueron diagnosticados de SPI fueron estudiados de forma minuciosa para poder valorar cada síntoma y cada variable de su SPI personalmente y así poder catalogar cada SPI de forma global e individualizada por intensidades.

- Intensidad leve: 18 pacientes, 23.08% del total de pacientes diagnosticados de SPI son de carácter leve.
- Intensidad moderada: 24 pacientes, 30.77% del total de pacientes diagnosticados de SPI son de carácter moderado.
- Intensidad fuerte: 24 pacientes, 30.77% del total de pacientes diagnosticados de SPI son de carácter fuerte.
- Intensidad muy fuerte: 12 pacientes, 15.38% del total de pacientes diagnosticados de SPI son de carácter muy fuerte.

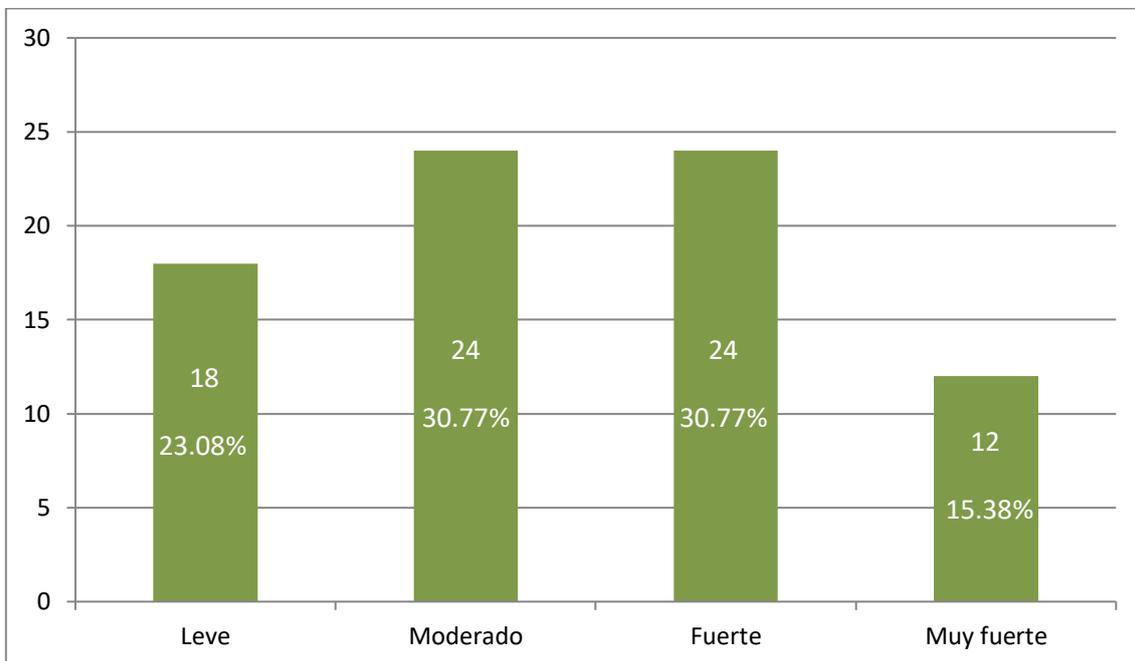


Figura 11. Número de pacientes con síntomas de SPI según intensidad

A continuación, analizaremos las 4 intensidades anteriores en su número y sexo.

- Intensidad leve: Tenemos a 18 pacientes diagnosticados de SPI leve.
 - Mujeres: 16 mujeres que son el 88.89% del total de pacientes de este rango. Estas 16 mujeres son el 26.3% del total de mujeres diagnosticadas con SPI en el estudio.
 - Hombres: 2 hombres que son el 11.11 % del total de pacientes de este rango. Estos 2 hombres son el 11.76% del total de hombres diagnosticados con SPI en el estudio.

- Intensidad moderada: Tenemos a 24 pacientes diagnosticados de SPI de rango moderado.
 - Mujeres: 19 mujeres que son el 79.17% del total de pacientes de este rango. Estas 19 mujeres son el 31.15% del total de mujeres diagnosticadas con SPI en el estudio.
 - Hombres: 5 hombres que son el 20.83% del total de pacientes de este rango. Estos 5 hombres son el 29.41% del total de hombres diagnosticados de SPI en el estudio.

- Intensidad fuerte: 24 pacientes diagnosticados de SPI de rango fuerte.
 - Mujeres: 18 mujeres que son el 75% del total de pacientes de este rango. Estas 18 mujeres son el 29.51% del total de mujeres diagnosticadas con SPI en el estudio.
 - Hombres: 6 hombres que son el 25% del total de pacientes de este rango. Estos 6 hombres son el 35.29% del total de hombres diagnosticados de SPI en el estudio.

- Intensidad muy fuerte: 12 pacientes diagnosticados de SPI muy fuerte.
 - Mujeres: 8 mujeres que son el 66.67% del total de pacientes de este rango. Estas 8 mujeres son el 13.11% del total de mujeres diagnosticadas con SPI en el estudio.

- Hombres: 4 hombres que son el 33.33% del total de pacientes de este rango. Estos 4 hombres son el 23.53 % de hombres diagnosticados con SPI en el estudio.

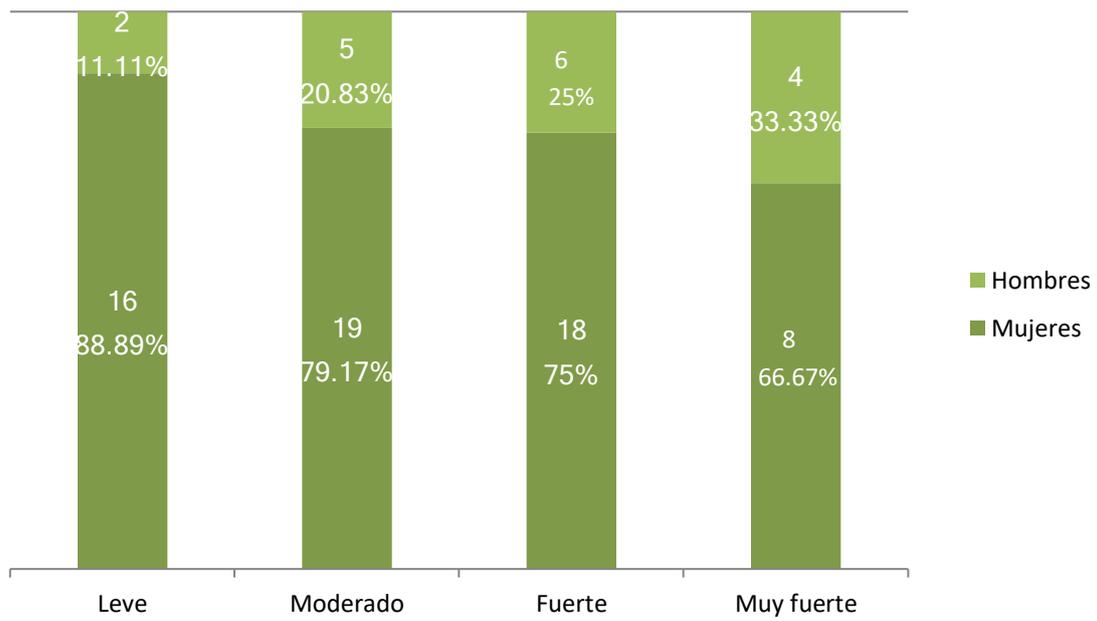


Figura 12. Número de pacientes con síntomas de SPI según intensidad y sexo

Por último, vamos a analizar los diferentes grados de intensidad según los rangos de edad establecidos.

- Intensidad leve:
 - R1 (18-29 años): 4 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter leve, un 22.22% del total de paciente que tienen un SPI de carácter leve.
 - R2 (30-41 años): 6 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter leve, un 33.33% del total de paciente que tienen un SPI de carácter leve.
 - R3 (42-53 años): 6 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter leve, un 33.33% del total de paciente que tienen un SPI de carácter leve.
 - R4 (54-65 años): 1 paciente, 5.56%
 - R5 (66-75 años): 1 paciente de los diagnosticados de SPI de carácter leve, un 5.56% del total de paciente que tienen un SPI de carácter leve.

- Intensidad moderada:
 - R1 (18-29 años): 2 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter moderado, un 8.33% del total de paciente que tienen un SPI de carácter moderado.
 - R2 (30-41 años): 7 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter moderado, un 29.17% del total de paciente que tienen un SPI de carácter moderado.
 - R3 (42-53 años): 10 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter moderado, un 41.67% del total de paciente que tienen un SPI de carácter moderado.

- R4 (54-65 años): 5 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter moderado, un 20.83% del total de paciente que tienen un SPI de carácter moderado.
- Intensidad fuerte:
 - R1 (18-29 años): 2 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter fuerte, un 8.33% del total de paciente que tienen un SPI de carácter fuerte.
 - R2 (30-41 años): 7 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter fuerte, un 29.17% del total de paciente que tienen un SPI de carácter fuerte.
 - R3 (42-53 años): 7 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter fuerte, un 29.17% del total de paciente que tienen un SPI de carácter fuerte.
 - R4 (54-65 años): 1 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter fuerte, un 4.17% del total de paciente que tienen un SPI de carácter fuerte.
 - R5 (66-75 años): 1 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter leve, un 4.17% del total de paciente que tienen un SPI de carácter leve.
 - Intensidad muy fuerte:
 - R2 (30-41 años): 1 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter muy fuerte, un 8.33% del total de paciente que tienen un SPI de carácter muy fuerte.
 - R3 (42-53 años): 7 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter muy fuerte, un 58.33% del total de paciente que tienen un SPI de carácter muy fuerte.
 - R4 (54-65 años): 3 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter muy fuerte, un 25% del total de paciente que tienen un SPI de carácter muy fuerte.

- R5 (66-75 años): 1 pacientes de los diagnosticados de SPI de carácter muy fuerte, un 8.33% del total de paciente que tienen un SPI de carácter muy fuerte.

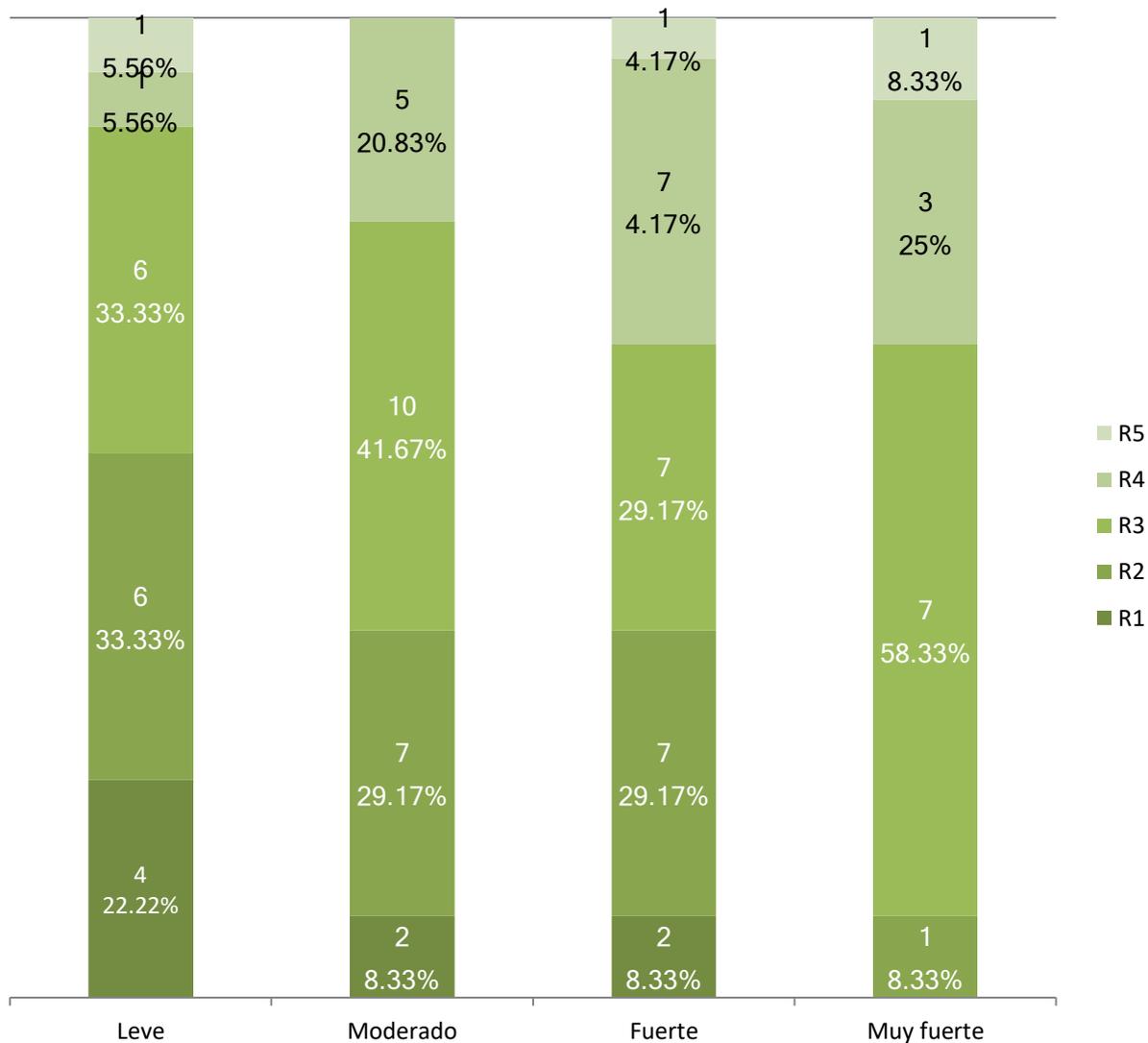


Figura 13. Número de pacientes con síntomas de SPI según intensidad y rango de edad

VIII. DISCUSIÓN

El diagnóstico y tratamiento temprano del SPI y su inclusión en el diagnóstico diferencial de los pacientes que cumplan varios de los síntomas diagnósticos puede servir de herramienta para la explicación y el abordaje integral de los pacientes que padecen esta enfermedad tan incapacitante.

El SPI tiene una prevalencia en población general entre el 2-10%, dependiendo el estudio, incluso algunos artículos describen la prevalencia más baja del 5% en torno al 2-4%.^{4,5,35} Un estudio realizado a 16.202 personas estima la prevalencia del SPI en un 7.2% para cualquier intensidad y en un 2.7% para intensidad moderada o severa. Pero si estudian la prevalencia según el sexo, es aproximadamente del doble para las mujeres, un 9%, que para los hombres, un 5,4%.⁵

Como se ha comentado anteriormente el SPI se ha relacionado con algunas enfermedades o condiciones asociadas a un déficit de hierro. Recientemente, se ha observado la fuerte asociación entre ambas con una prevalencia en torno al 40% de SPI en pacientes con déficit de hierro. En esta muestra, el cuadro se describe con una intensidad de severa a muy severa en el 45% de los pacientes con síntomas y déficit de hierro. Estos pacientes son más mayores que la población general que presenta SPI idiopático. Además, manifiestan un mayor deterioro de la calidad del sueño y del estado de ánimo. Por tanto, la prevalencia, la intensidad del SPI y la edad de los pacientes son mayores a las observadas en el presente trabajo.³⁶

Otro tipo de anemias no ferropénicas también están siendo objeto de estudio en relación con el SPI, como por ejemplo la anemia de células falciformes o drepanocitosis. En este estudio la prevalencia que se recoge es de un 18% frente a otras prevalencias del 14% o menores recogidas en estudios similares anteriores al citado.^{6,7,37} Esta prevalencia es menor a la observada en este estudio.

También se considera el embarazo como factor predisponente causante del SPI. Se ha descrito una prevalencia de SPI en embarazos del 38,6% si asocia anemia por déficit de hierro.^{2,3,6} Otros estudios describen una prevalencia del SPI en embarazadas del 22%. Esta prevalencia de SPI en mujeres embarazadas aumenta proporcionalmente con la semana de gestación, al tiempo de trabajo durante el embarazo, al aumento de peso total durante el embarazo, entre otros.³⁸ Hay estudios que describen síntomas de SPI en, al menos, el 50% de las mujeres embarazadas de la muestra de estudio.⁵

Por tanto, la prevalencia de embarazadas con SPI si se asocia a anemia por déficit de hierro es mayor a la prevalencia obtenida en este estudio. En cambio, si se estudia el SPI y su asociación con el embarazo sin otros factores la prevalencia es menor a la observada en este estudio.

Otra enfermedad secundaria que causa SPI es la celiaquía. La prevalencia en los pacientes celíacos es de un 30%.¹⁵ Esta prevalencia es parecida a la asociada a otros factores secundarios como la uremia y el embarazo. Por tanto, una prevalencia superior a la observada en la asociación del SPI y talasemia menor de este trabajo.

En el presente trabajo se describe otra posible nueva asociación, entre la talasemia menor y el Síndrome de Piernas Inquietas. La prevalencia en este estudio entre el SPI y la talasemia menor asciende al 25.74%. Es una prevalencia más baja que la comentada en la asociación con la deficiencia del hierro. Pero más alta que la prevalencia de SPI en la población general sin enfermedad o factor predisponente que lo cause.

En el estudio, 78 personas fueron diagnosticadas de SPI. De estos pacientes, 61 son mujeres y 17 son hombres. Por tanto, el SPI es más frecuente en el sexo femenino constituyendo un 78.21% de la población del estudio diagnosticada del SPI frente a un 21.79%.

En otros artículos científicos se describe una prevalencia mayor de mujeres cuando el cuadro se diagnostica en edades más tempranas y una prevalencia similar en ambos sexos cuando se diagnostica en edad avanzada.^{3,39} En un estudio realizado a 16.202 personas describe una prevalencia del 9% en mujeres frente al 5.4% en hombres.⁵

Hemos registrado en los cuestionarios telefónicos una media de todos los síntomas de cada paciente para valorar la intensidad global del SPI. La intensidad media del SPI en el estudio del total de pacientes diagnosticados es una intensidad moderada-fuerte en 48 pacientes con un 61.54%. Esta intensidad resultado es menor a la descrita por el estudio que relaciona el SPI con la deficiencia de hierro ya que manifiestan una intensidad severa-muy severa.³³ Pero similar a la intensidad observada por el total de embarazadas diagnosticadas de SPI.³⁸

Por tanto, la prevalencia general del cuadro es más alta en mujeres ya que son más numerosas en el estudio. Pero comparando la prevalencia de la intensidad de los síntomas entre sexo, se observa que la intensidad leve-moderada es más frecuente en mujeres y la intensidad fuerte-muy fuerte es más prevalente en hombres.

Varios artículos definen la población afecta de SPI como una población de edad avanzada, mayor a 60 años. En el presente estudio se analiza la edad media de la muestra diagnosticada de SPI y la edad según la intensidad general del cuadro.^{3,36}

Si analizamos los datos desde el punto de vista de la edad, el grupo donde más frecuentemente se diagnostica el SPI en el estudio es el tercer subgrupo, 42-53 años. La edad media de las mujeres con SPI es de 44 años y de los hombres es 49 años. Siendo la media global del estudio 45 años.

En cambio, si se analiza la aparición de SPI teniendo en cuenta el sexo y la edad, se puede describir como grupo femenino más frecuente el constituido por las pacientes de 42-53 años. Siendo el grupo masculino más frecuente el constituido

por los pacientes de 54-65 años. Dado que las mujeres son más numerosas en este análisis, el subgrupo de edad más frecuente es el de 42-53 años (subgrupo 3) aunque los hombres tengan una media de edad más alta y sean más numerosos dentro del subgrupo de edad 4.

Por ello, la media de edad descrita en la literatura científica es mayor.^{3,39} Algunos estudios describen el aumento de la prevalencia de SPI hasta los 79 años, disminuyendo posteriormente. También reflejan una tendencia a diagnosticar esta enfermedad en pacientes cada vez más jóvenes, con una prevalencia incluso del 36% de pacientes menores de 50 años.⁵ Por tanto, la edad media del estudio es de 42-53 años, más baja que la reflejada en la literatura.^{3,39}

Se han analizado 23 variables, mediante cuestionarios telefónicos, que corresponden a los síntomas descritos dentro de esta enfermedad: movimientos periódicos de miembros inferiores con empeoramiento vespertino y necesidad de realizar movimientos para aliviar los síntomas. Además de una repercusión en el estado de ánimo, humor y calidad del sueño que repercute en la calidad de vida general de los pacientes.^{5,37,39,40}

La población de estudio inicial fue 698 pacientes diagnosticados de talasemia minor y en seguimiento por el Hospital Universitario La Ribera. 395 de estos pacientes fueron excluidos según los criterios descritos en el apartado de material y métodos que consiste en la edad, enfermedades secundarias o estados causantes de movimientos periódicos de los miembros, errores de datos y, rechazo a participar en el estudio.

Dentro de las enfermedades secundarias o estados fisiológicos que pueden simular el Síndrome de Piernas Inquietas por presentar síntomas similares son la enfermedad renal crónica, la artritis reumatoide, el embarazo, la fibromialgia, la enfermedad celiaca, la neuropatía diabética, enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple y; el déficit tanto de vitamina B12 como de ácido fólico.^{4,39,40}

El tamaño muestral mínimo calculado fue de 107. En este estudio se incluyeron 303 como muestra pero el análisis de las variables comentadas en el apartado de resultados, se realizó a los 78 pacientes que contestaron afirmativamente a las preguntas realizadas. El resto de pacientes, 225, contestaron a los cuestionarios de forma negativa y por ello, no fueron analizados.

Los síntomas descritos por más de la mitad de los 78 pacientes incluidos dentro del grupo que contestaron afirmativamente son la necesidad de deambular, la dificultad para dormir acompañada de baja calidad de sueño (78.21% y 79.49% respectivamente), la sensación de cansancio (83.33%), la presencia de un humor irritable (64.1%) y; la presencia de una tristeza (56.41%).

Y los síntomas experimentados en minoría por los pacientes diagnosticados de SPI son el impacto en la calidad de vida (43.59%), la necesidad de realizar masajes en los miembros para aliviar los síntomas, la necesidad de realizar estiramientos para aliviar los síntomas, la presencia concomitante de depresión (7.69%), la somnolencia diurna (19.23%), la presencia de movimientos en los miembros superiores y la percepción de calambres.

Varios estudios de la literatura, describen el gran impacto en la calidad del sueño y estado de ánimo de las personas diagnosticadas de SPI. ^{36,37}

Algunos autores describen los síntomas sensoriales anteriores por encima del 88%, la somnolencia diurna en un 55.5%, el cansancio en un 47.6%, las alteraciones del estado de ánimo entre un 26.2%-50.5%, las alteraciones relacionadas con pérdida de la del sueño en un 75.5% y el impacto en la calidad de vida en un 40.1%.⁵

Por tanto, la somnolencia diurna observada en el presente trabajo es menor a la de otros estudios científicos, el cansancio manifestado por los pacientes es mayor y las alteraciones relacionadas con la pérdida de la calidad del sueño, el estado de ánimo y el impacto en la calidad de vida son similares.

En otros estudios se han descrito estas alteraciones con una prevalencia e intensidad menores de las descritas en el estudio, en torno al 40-45%. En cambio, en algunos artículos el número total de pacientes que describen estos síntomas es superior a los observados en este estudio. En estos estudios el total de pacientes oscila entre el 45% y cifras levemente superiores a la mitad de los pacientes.³⁷

Todavía queda mucho por estudiar y aprender acerca del SPI y su relación con distintas enfermedades. Aún así, se puede afirmar que hay ciertas enfermedades y condiciones predisponentes que aumentan la prevalencia de esta enfermedad porque producen una relación causal demostrada. Por tanto, es importante y necesario tener presente en el diagnóstico diferencial esta enfermedad y sus relaciones para poder identificarlas y disminuir la intensidad del cuadro como se está intentando llevar a cabo en los últimos estudios científicos.

Este estudio, se aportan nuevos datos a la literatura científica entre la relación significativa del SPI y la talasemia menor. Se considera importante tener en cuenta esta anemia como posible factor etiológico del síndrome en estos pacientes. Su estudio y seguimiento permitirá establecer un algoritmo de evaluación y tratamiento temprano.

De cara a fomentar el continuo avance en este campo de la neurología, se sugiere que los nuevos estudios sobre esta posible relación incorporen un grupo control sin pacientes diagnosticados de talasemia para comprobar si la relación es tan significativa como se espera en los análisis estadísticos. Se considera importante avanzar en el estudio de esta enfermedad que produce gran deterioro en la calidad de vida de la mayoría de los pacientes diagnosticados.

En este estudio se describen ciertas limitaciones:

1. El estudio fue realizado de forma telefónica mediante encuestas validadas por IRLSSG, por ello, no pudo realizarse una entrevista clínica y

exploración presencial exhaustiva en la Unidad del Sueño del Hospital Universitario La Ribera dada la situación de la pandemia actual por el Covid-19.

2. Algunas entrevistas se realizaron con familiares y amigos de los pacientes diagnosticados de talasemia menor por incapacidad, diferencia idiomática o por representación del paciente.

3. Los cuestionarios cuentan con cierta subjetividad, ya que los pacientes no califican con la misma intensidad los síntomas preguntados. Puede haber pequeñas variaciones entre las interpretaciones de los pacientes incluidos en la muestra de estudio.

En este estudio también se observan ciertas fortalezas:

1. La muestra del estudio es más grande respecto a las que se observan en otros estudios científicos, de 303 pacientes en total.

2. El análisis de cada variable se estudiado respecto a la población de la muestra, respecto al sexo y respecto a la edad. De esta forma, se ha intentado ver el comportamiento de la variable desde todos los puntos posibles para no asumir errores.

VIII. CONCLUSIÓN

1. La prevalencia del Síndrome de Piernas Inquietas en pacientes diagnosticados de talasemia minor es del 25.74% Este resultado es significativamente alto frente a la prevalencia de esta enfermedad en la población general que oscila entre el 2-10% en los análisis de otros estudios realizados.
2. Esta enfermedad actualmente se está diagnosticando en edades más tempranas gracias a los conocimientos que están aportando las revisiones científicas. La mayoría de los pacientes diagnosticados de SPI en este estudio están comprendidos entre los 42-53 años, una edad menor a la descrita por la literatura.
3. La intensidad media del SPI en el estudio del total de pacientes diagnosticados es una intensidad moderada-fuerte. Esta intensidad resultado es similar a la manifestada por otros pacientes en estudios similares.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boned Blas P, Gonzalo Alfaro MT. Síndrome de las piernas inquietas. Elsevier. 2002; 40 (3): 118-121.
2. Klingelhofer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. Clin Med (Lond). 2016 Aug;16(4):379-82. doi: 10.7861/clinmedicine.16-4-379. PMID: 27481386; PMCID: PMC6280211.
3. Vellieux G, d'Ortho MP. Le syndrome des jambes sans repos [Restless legs syndrome]. Rev Med Interne. 2020 Apr;41(4):258-264. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.01.001. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32007297.
4. Yatsu S, Kasai T, Suda S, Hiki M, Matsumoto H, Ishiwata S, Sato A, Shiroshita N, Kato M, Kawana F, Murata A, Shimizu M, Shitara J, Kato T, Sai E, Yanagisawa N, Miyauchi K, Daida H. Prevalence of Restless Legs Syndrome and Its Effects on Sleep and Health-Related Quality of Life in Patients With Heart Failure. J Card Fail. 2019 Oct;25(10):837-842. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.08.022. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31560959.
5. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med. 2005 Jun 13;165(11):1286-92. doi: 10.1001/archinte.165.11.1286. PMID: 15956009.
6. Cabañas-Pedro AC, Roizenblatt S, de Souza AAL, Tufik S, Figueiredo MS. Periodic limb movement in sleep and sickle cell disease: a neglected association? Br J Haematol. 2017 Oct;179(1):154-157. doi: 10.1111/bjh.14811. Epub 2017 Jun

23. PMID: 28643460.

7. Bender MA. Sickle Cell Disease. 2003 Sep 15 [updated 2021 Jan 28]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301551.

8. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, Winkelmann J. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):994-1005. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30311-9. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30244828.

9. Japaridze G, Kasradze S, Maisuradze L, Popp R, Wetter T. THE RESTLESS LEGS SYNDROME (REVIEW). *Georgian Med News*. 2018 Dec;(285):74-81. PMID: 30702074.

10. Morais MA, Franco B, Holanda ASS, Simino LAP, Manconi M, Torsoni A, Esteves AM. PTPRD as a candidate druggable target for therapies for restless legs syndrome? *J Sleep Res*. 2020 Oct 27:e13216. doi: 10.1111/jsr.13216. Epub ahead of print. PMID: 33111449.

11. Calle López Y, Montes Gaviria MI, Toro Pérez ME. Restlesslegsyndrome. *Acta NeurolColomb*. 2016; 32(4): 347-356

12. Dimitriadou E, Giannaki CD, Tsekoura M, Stefanidis I, Hadjigeorgiou GM, Lavdas E, Karatzaferi C, Sakkas GK. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease

prevalence in beta thalassemia patients. *Sleep Breath*. 2018 Mar;22(1):175-179. doi: 10.1007/s11325-017-1497-2. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28425083.

13. Türkoglu ŞA, Bolac ES, Yildiz S, Kalaycioglu O, Yildiz N. Presynaptic inhibition in restless legs syndrome. *Int J Neurosci*. 2021 Mar;131(3):213-219. doi: 10.1080/00207454.2020.1737048. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32108535.

14. Mansur A, Castillo PR, Rocha Cabrero F, Bokhari SRA. Restless Leg Syndrome. 2020 Oct 23. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28613628.

15. Moccia M, Pellecchia MT, Erro R, Zingone F, Marelli S, Barone DG, Ciacci C, Strambi LF, Barone P. Restless legs syndrome is a common feature of adult celiac disease. *MovDisord*. 2010 May 15;25(7):877-81. doi: 10.1002/mds.22903. PMID: 20461805.

16. Telarović S, Čondić L. Frequency of iron deficiency anemia in pregnant and non-pregnant women suffering from restless legs syndrome. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):263-267. doi: 10.1080/16078454.2018.1560935. PMID: 31793405.

17. Sparasci D, Ferri R, Castelnovo A, Miano S, Tanioka K, Tachibana N, Carelli C, Riccitelli G, Disanto G, Zecca C, Gobbi C, Manconi M. Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements in 86 patients with Multiple Sclerosis. *Sleep*. 2021 Mar 15:zsab066. doi: 10.1093/sleep/zsab066. Epub ahead of print. PMID: 33720378

18. DelRosso LM, Mogavero MP, Baroni A, Bruni O, Ferri R. Restless Legs Syndrome in Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am.* 2021 Jan;30(1):143-157. doi: 10.1016/j.chc.2020.08.010. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33223058.

19. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003 Mar;4(2):121-32. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00258-7. PMID: 14592342.

20. Anguelova GV, Vlaskovska M, Kurvers AGY, Rijsman RM. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment of Restless Legs Syndrome. *Sleep Med Clin.* 2020 Jun;15(2):277-288. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.02.013. PMID: 32386701.

21. García-Borreguero D, Allen RP, Benes H, Earley C, Happe S, Högl B, Kohnen R, Paulus W, Rye D, Winkelmann J. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management. *MovDisord.* 2007;22 Suppl18:S476-84. doi: 10.1002/mds.21610. Erratum in: *MovDisord.* 2008 Jun;23(8):1200-2. PMID: 17580331.

22. Bajwa H, Basit H. Thalassemia. 2021 Jan 24. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan—*. PMID: 31424735.

23. Origa R. Beta-Thalassemia. 2000 Sep 28 [updated 2021 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors.

GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301599

24. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *HematolOncolClin North Am.* 2018 Apr;32(2):193-211. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.006. PMID: 29458726.

25. Brendel C, Williams DA. Current and future gene therapies for hemoglobinopathies. *CurrOpinHematol.* 2020 May;27(3):149-154. doi: 10.1097/MOH.0000000000000581. PMID: 32205585.

26. Lansiaux E, Pébaÿ PP, Picard JL, Son-Forget J. COVID-19: beta-thalassemia subjects immunised? *Med Hypotheses.* 2020 Sep;142:109827. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109827. Epub 2020 May 12. PMID: 32447232; PMCID: PMC7217120.

27. Drouin E. Beta-thalassemia may protect against COVID 19. *Med Hypotheses.* 2020 Oct;143:110014. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110014. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32615501; PMCID: PMC7321655.

28. Motta I, Migone De Amicis M, Pinto VM, Balocco M, Longo F, Bonetti F, Gianesin B, Graziadei G, Cappellini MD, De Franceschi L, Piga A, Forni GL. SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: Preliminary data from the Italian experience. *Am J Hematol.* 2020 Aug;95(8):E198-E199. doi: 10.1002/ajh.25840. Epub 2020 May 6. PMID: 32311145; PMCID: PMC7264660.

29. Bou-Fakhredin R, Tabbikha R, Daadaa H, Taher AT. Emerging therapies in β -thalassemia: toward a new era in management. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020 Jun;25(2):113-122. doi: 10.1080/14728214.2020.1752180. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32249632.

30. Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta Thalassemia: Monitoring and New Treatment Approaches. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Jun;33(3):339-353. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.003. Epub 2019 Apr 2. PMID: 31030806.

31. Casu C, Pettinato M, Liu A, Aghajan M, Lo Presti V, Lidonnici MR, Munoz KA, O'Hara E, Olivari V, Di Modica SM, Booten S, Guo S, Neil G, Miari R, Shapir N, Zafir-Lavie I, Domev H, Ferrari G, Sitara D, Nai A, Rivella S. Correcting β -thalassemia by combined therapies that restrict iron and modulate erythropoietin activity. *Blood*. 2020 Oct 22;136(17):1968-1979. doi: 10.1182/blood.2019004719. PMID: 32556142.

32. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, Foell J, de la Fuente J, Grupp S, Handgretinger R, Ho TW, Kattamis A, Kernytsky A, Lekstrom-Himes J, Li AM, Locatelli F, Mapara MY, de Montalembert M, Rondelli D, Sharma A, Sheth S, Soni S, Steinberg MH, Wall D, Yen A, Corbacioglu S. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):252-260. doi: 10.1056/NEJMoa2031054. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33283989.

33. Pilo F, Angelucci E. Luspatercept to treat β -thalassemia. *Drugs Today (Barc)*. 2020 Jul;56(7):447-458. doi: 10.1358/dot.2020.56.7.3159184. PMID: 32648855.

- 34.** Haba-Rubio J, Staner L, Petiau C, Erb G, Schunck T, Macher JP. Restless legs syndrome and low brain iron levels in patients with haemochromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jul;76(7):1009-10. doi: 10.1136/jnnp.2003.030536. PMID: 15965214; PMCID: PMC1739708.
- 35.** Garcia-Malo C, Romero-Peralta S, Cano-Pumarega I. Restless Legs Syndrome - Clinical Features. *Sleep Med Clin*. 2021 Jun;16(2):233-247. doi: 10.1016/j.jsmc.2021.02.002. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33985650.
- 36.** Bae H, Kim KT, Heo MH, Do YR, Cho YW. The prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in patients with iron deficiency anemia in Korea. *J Clin Sleep Med*. 2021 Mar 11. doi: 10.5664/jcsm.9230. Epub ahead of print. PMID: 33704047.
- 37.** Erdem NŞ, Erdem R, Oktay G, Kurtoğlu E. Evaluation of sleep quality and restless legs syndrome in adult patients with sickle cell anemia. *Sleep Breath*. 2021 Jun;25(2):989-994. doi: 10.1007/s11325-020-02185-z. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33029692.
- 38.** Tuna Oran N, Yuksel E, Ruzgar S. Prevalence of restless leg syndrome and effects on quality of life during pregnancy. *Sleep Breath*. 2021 Feb 10. doi: 10.1007/s11325-021-02311-5. Epub ahead of print. PMID: 33566234.
- 39.** Mansur A, Castillo PR, Rocha Cabrero F, Bokhari SRA. Restless Legs Syndrome. 2021 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan—. PMID: 28613628.

40. Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2021 Jan;18(1):140-155. doi: 10.1007/s13311-021-01019-4. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33880737; PMCID: PMC8116476.

41. García-Borreguero D, Lahuerta-DalRé J, Albares J, Zaragoza S, de Gracia M. Traducción validada al español de cuestionarios de evaluación de pacientes con síndrome de piernas inquietas [Validated translation to Spanish of the evaluation questionnaire of patients with restless leg syndrome.]. *Neurologia*. 2009 Dec;24(10):823-34.

X. ANEXOS

1. Escala de gravedad del Síndrome de Piernas Inquietas de IRLSSG.^{19,41}

1. En general, ¿cómo calificaría el malestar del SPI en sus piernas o sus brazos?

4. Muy grave

3. Grave

2. Moderado

1. Leve

0. Ninguno

2. En general, ¿cómo calificaría la necesidad de moverse debido a sus síntomas de SPI?

4. Muy grave

3. Grave

2. Moderado

1. Leve

0. Ninguno

3. En general, ¿cuánto alivio de la incomodidad de su brazo o su pierna obtiene al moverse?

4. Sin alivio

3. Alivio ligero

2. Alivio moderado

1. Alivio completo o casi completo

0. No hay síntomas de SPI

4. En general, ¿cuánto de grave es la alteración del sueño a causa de los síntomas del SPI?

- 4. Muy grave
- 3. Grave
- 2. Moderado
- 1. Leve
- 0. Ninguno

5. ¿Cuánto de severo es su cansancio o somnolencia debido a sus síntomas de SPI?

- 4. Muy grave
- 3. Grave
- 2. Moderado
- 1. Leve
- 0. Ninguno

6. En general, ¿cuánto de grave es su SPI en general?

- 4. Muy grave
- 3. Grave
- 2. Moderado
- 1. Leve
- 0. Ninguno

7. ¿Con qué frecuencia tiene síntomas de SPI?

- 4. Muy grave: 6-7 días a la semana
- 3. Grave: 4-5 días a la semana
- 2. Moderado: 2-3 días a la semana
- 1. Leve: 1 día a la semana o menos

0. Ninguno

8. Cuando tiene síntomas de SPI, ¿cuánto de severos son en un día?

4. Muy grave: 8 horas por día

3. Grave: 3-8 horas por día

2. Moderado: 1-3 horas por día

1. Leve: menos de 1 horas por día

0. Ninguno

9. En general, ¿cuánto de grave es el impacto de sus síntomas de SPI en su capacidad para llevar a cabo sus asuntos diarios?

4. Muy grave

3. Grave

2. Moderado

1. Leve

0. Ninguno

10. ¿Cuánto de grave es su alteración del estado de ánimo debido a los síntomas del SPI?

4. Muy grave

3. Grave

2. Moderado

1. Leve

0. Ninguno

2. Formulario de recogida de datos

Título del estudio: "SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON TALASEMIA MINOR"

Autor: D. DIEGO FERNÁNDEZ BARRANCO

Director: Dr. D. FRANCISCO JAVIER PUETAS CUESTA

2.1 DATOS DE CARÁCTER PERSONAL

PACIENTE/REPRESENTANTE LEGAL AUTORIZADO

Nombre			
Apellidos			
Localidad		Edad	
Teléfono		Hora Aprox.Llamada	

2.2 DATOS ANTROPOMÉTRICOS DEL PACIENTE

Edad		Sexo	M	F
Otros Datos de interés				

2.3 DATOS DE ESTUDIO

En primer lugar, se registrarán los datos de carácter personal del paciente, posteriormente obtendremos los datos antropométricos de los participantes que participan en el estudio.

Pasaremos al primer cuestionario, fundamental para nuestro estudio saber si el paciente tiene sintomatología de Síndrome de las Piernas Inquietas, en el caso de descartar la patología el estudio para este paciente finaliza aquí, en el caso en el que detectemos la patología, haremos un segundo cuestionario, el cual nos ayuda a cuantificar la gravedad o intensidad del mismo y poder obtener una información mayor del mismo

¿Qué es el Síndrome de Piernas Inquietas o Enfermedad de Willis – Ekbohm?

Trastorno neurológico caracterizado por:

Sensaciones molestas sobre todo en las piernas, especialmente las pantorrillas, que los pacientes describen como hormigueo, picor, tensión interior, nerviosismo, inquietud y a veces dolor.

Estas molestias aparecen típicamente en periodos de reposo y/o actividad y generan una necesidad de mover las piernas que alivia las molestias temporalmente.

Las formas de aliviar parcialmente las molestias son muy variadas; levantarse y caminar, frotarse las piernas, hacer estiramientos, y a veces sacudidas bruscas incontrolables.

Habitualmente las molestias suelen empezar o hacerse más intensas hacia la tarde/noche, y en muchos casos hacen que el paciente tenga dificultades para dormirse, afectando a la calidad de su sueño.

Se marcará con una “X” aquellas afirmaciones que presente el paciente.

Cuestionario de evaluación sobre el Síndrome de las Piernas Inquietas (IRLS)

El paciente debe evaluar sus síntomas contestando a las diez preguntas siguientes. Debe ser el paciente y no el entrevistador el que evalúe los síntomas, aunque este último debe estar a disposición del paciente para aclarar cualquier duda que tenga sobre las preguntas. El entrevistador debe marcar las respuestas del paciente en el cuestionario.

Niveles de puntuación total del IRLS: leve, 0-10; moderado, 11-20; grave, 21-30; muy grave, 31-40

Durante la última semana:

(1) En general, ¿cómo evaluaría usted las molestias que ha tenido en sus piernas y/o brazos causadas por el Síndrome de las Piernas Inquietas?

- 4 Muy fuertes
- 3 Fuertes
- 2 Moderadas
- 1 Leves
- 0 Ninguna

Durante la última semana:

(2) En general, ¿cómo evaluaría la necesidad que tiene de moverse a causa de sus síntomas del Síndrome de las Piernas Inquietas?

- 4 Muy fuertes
- 3 Fuertes
- 2 Moderadas
- 1 Leves
- 0 Ninguna

Durante la última semana:

(3) En general, ¿hasta qué punto, al moverse, ha sentido alivio de las molestias en sus piernas y/o brazos causadas por el Síndrome de las Piernas Inquietas?

- 4 Muy fuertes
- 3 Fuertes
- 2 Moderadas
- 1 Leves
- 0 Ninguna

Durante la última semana:

(4) ¿Hasta qué punto han sido fuertes las alteraciones de sueño debido a sus síntomas del Síndrome de las Piernas Inquietas?

- 4 Muy fuertes
- 3 Fuertes
- 2 Moderadas
- 1 Leves
- 0 Ninguna

Durante la última semana:

(5) ¿Hasta qué punto han sido fuertes el cansancio o la somnolencia durante el día debido a sus síntomas del Síndrome de las Piernas Inquietas?

- 4 Muy fuertes
- 3 Fuertes
- 2 Moderadas
- 1 Leves
- 0 Ninguna

Durante la última semana:

(6) ¿Hasta qué punto ha sido fuerte su Síndrome de las Piernas Inquietas en su conjunto?

- 4 Muy fuertes
- 3 Fuertes
- 2 Moderadas
- 1 Leves
- 0 Ninguna

Durante la última semana:

(7) ¿Con que frecuencia ha tenido síntomas del Síndrome de las Piernas Inquietas?

- 4 Muy a menudo (es decir, de 6 a 7 días por semana)
- 3 A menudo (es decir, de 4 a 5 días por semana)
- 2 A veces (es decir, de 2 a 3 días por semana)
- 1 Pocas veces (es decir, 1 día por semana)
- 0 Nunca

Durante la última semana:

(8) Cuando ha tenido síntomas del Síndrome de las Piernas Inquietas, ¿hasta qué punto han sido fuertes de promedio?

- 4 Muy fuertes (es decir, 8 o más horas al día)
- 3 Fuertes (es decir, de 3 a 8 horas al día)
- 2 Moderadas (es decir, de 1 a 3 horas al día)
- 1 Leves (es decir, menos de 1 hora al día)
- 0 Nada

Durante la última semana:

(9) En general, ¿hasta qué punto ha sido fuerte el impacto de los síntomas del SPI sobre su capacidad de llevar a cabo sus actividades diarias, como por ejemplo llevar una vida familiar doméstica, social, escolar o laboral satisfactoria?

- 4 Muy fuertes
- 3 Fuertes
- 2 Moderadas
- 1 Leves
- 0 Ninguna

Durante la última semana:

(10) ¿Hasta qué punto han sido fuertes sus alteraciones de humor debido a los síntomas del Síndrome de las Piernas Inquietas (por ejemplo, se ha sentido enfadado/a, deprimido/a, triste, preocupado/a o irritable)?

- 4 Muy fuertes
- 3 Fuertes
- 2 Moderadas
- 1 Leves
- 0 Ninguna

Se marcará con una "X" aquellas intensidad es que presente el paciente.

3. Información para los pacientes

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Título del estudio: “SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON TALASEMIA MINOR”

Autor: D. DIEGO FERNÁNDEZ BARRANCO

Director: Dr. D. FRANCISCO JAVIER PUERTAS CUESTA

INTRODUCCIÓN

Le solicito que considere entrar a formar parte de un nuevo estudio clínico que nos permitirá identificar los posibles casos de Síndrome de las Piernas Inquietas secundarios a pacientes diagnosticados de talasemia minor anteriormente.

1. ¿CUAL ES EL OBJETIVO DEL ESTUDIO?

El Síndrome de las Piernas Inquietas es una patología con una prevalencia en torno al 5% y con una incidencia creciente en nuestro país. Genera una gran incapacidad en los pacientes y produce una disminución en su calidad de vida. Su desconocida etiología imposibilita el tratamiento de la enfermedad desde su origen y el diagnóstico temprano de los síntomas. Se sabe que la enfermedad suele presentarse con más frecuencia en personas diagnosticadas de anemia, entre ellas la denominada talasemia minor. En este estudio se quiere estudiar la posible relación entre el Síndrome de las Piernas Inquietas y la talasemia minor.

2. ¿ESTOY OBLIGADO A PARTICIPAR?

La participación en este estudio clínico es voluntaria en su totalidad.

3. ¿PODRÍA ABANDONAR EL ESTUDIO? ¿HASTA CUANDO?

Usted tiene derecho a retirarse en cualquier momento sin tener que justificar los motivos que le han llevado a ello. Si decide no seguir participando en el estudio, ello no afectará en ningún caso a la atención de su asistencia médica ni a ninguno de los beneficios a los que tiene derecho. En caso de que decida no continuar el estudio, deberá ponerlo en conocimiento del responsable, avisando en persona, vía telefónica o enviándole un e-mail.

Debe saber que puede ser retirado/a del estudio sin su consentimiento si se considera oportuno, por motivos de su propia seguridad. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación justificada del motivo que ha ocasionado su exclusión.

4. ¿SE ME MANTENDRÁ INFORMADO/A?

El responsable del estudio le comunicará cualquier detalle o nueva información que se conozca durante el transcurso del estudio, además, el responsable del mismo le garantiza que se encuentra a su disposición para informar o resolver cualquier duda que le pueda surgir durante al estudio, o sobre los hallazgos del mismo.

5. ¿QUÉ OBLIGACIONES TENGO DURANTE EL ESTUDIO?

Si usted decide participar en este estudio clínico, primero se le pedirá que lea la hoja de información y que firme el formulario de consentimiento informado antes de que empiece cualquier procedimiento. Mientras participe en este estudio clínico, usted, tendrá que:

- 1) Seguir todas las instrucciones del estudio (P. e. Obtención y cumplimentar el formulario de consentimiento informado).

- 2) Complimentar los datos de carácter personal, antropométricos, correspondientes al Formulario de recogida de datos y permitir su registro al responsable del estudio.
- 3) Complimentar con total sinceridad los cuestionarios completos que el responsable del estudio le realizará y permitir el registro de los datos al responsable del estudio como la utilización de los mismos.

6. ¿EN QUÉ ME PUEDO BENEFICIAR?

No hay una garantía plena de que usted se pueda beneficiar directamente de su participación en este estudio a excepción de que pudiéramos identificarle la patología del Síndrome de las Piernas Inquietas, y por tanto ser capaces de abordarla de forma precoz

7. ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS?

No hay riesgos de seguridad relacionados con la participación en el estudio, más allá de los derivados del propio acto médico. Cuando decida participar, tenga en cuenta los compromisos de tiempo y las responsabilidades que conlleva ser sujeto de un estudio clínico. En concreto, esto implicará responder telefónicamente dos cuestionarios sucesivos sobre el Síndrome de las Piernas Inquietas. Deberá seguir las instrucciones que se le den acerca del mismo y de su cumplimiento.

No se contempla la solicitud de visitas adicionales ni otros riesgos derivados de su participación en este estudio clínico.

8. ¿PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO ME SUPONE ALGÚN COSTE?

La participación en el estudio para el paciente es totalmente gratuita. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional con respecto a la práctica clínica habitual.

9. ¿SE ME PAGARÁ POR LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO?

Usted no recibirá ninguna compensación económica o material por participar en el estudio.

10. ¿SE MANTENDRÁ LA CONFIDENCIALIDAD Y LA PRIVACIDAD DE MIS DATOS?

Sus datos personales y médicos serán registrados para los fines del estudio. Esta información personal quedará protegida por la aplicación del actual reglamento europeo, llamado RGPD por sus siglas en español (Reglamento General de Protección de Datos), según lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Asimismo, de conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente en materia de protección de datos personales. Ley orgánica 15/1995 del 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal y artículos 197 y sucesivos del C. Penal quienes intervengan en cualquier fase del tratamiento de los datos de carácter personal está obligado al secreto profesional respecto de los mismos y al deber de guardarlos.

Solo un número limitado de personas autorizadas, involucradas en este estudio, pueden consultar su expediente personal, en el propio Centro (Hospital La Ribera), y exclusivamente para llevar a cabo las tareas necesarias para la realización del estudio o para garantizar la calidad del mismo.

Los datos personales recogidos para propósitos del estudio serán codificados antes de enviarlos para su análisis. Codificar» significa que toda la información que pudiese identificarle (P. e. el nombre, fecha de nacimiento, etc.) se sustituirá por un código, para que las personas que no le conozcan no puedan relacionar estos datos con su persona.

Todas las partes interesadas involucradas en el estudio garantizan el cumplimiento de todas las directrices de los requisitos de protección de datos y no mostrarán su

nombre ni apellidos en ningún informe ni publicación impresa o en línea.

Usted tiene el derecho al acceso y a la rectificación de los datos y/o a pedir que se eliminen en cualquier momento, previa solicitud al responsable del estudio.

11. ¿QUÉ OCURRIRÁ CON LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?

El responsable del estudio usará los datos para fines exclusivamente de investigación compartiéndolos con comunidades científicas a través de publicaciones científicas. No se identificará a usted en ningún informe ni publicación.

12. ¿CON QUIÉN PUEDO PONERME EN CONTACTO SI TENGO ALGUNA PREGUNTA O NECESITO INFORMACIÓN ADICIONAL?

Le animamos a que pregunte o comunique todo aquello que le genere duda o alguna incomodidad. Hable con el responsable del estudio en cualquier momento con total libertad y ellos tratarán de explicar todo aquello que no comprenda póngase en contacto con DIEGO FERNÁNDEZ BARRANCO (responsable del estudio) llamando al 671176870 (Número de teléfono), o por vía email diego.fernandez@mail.ucv.es por cualquiera de los motivos siguientes:

- Si tiene preguntas sobre su participación en este estudio.
- Si tiene preguntas, preocupaciones o quejas sobre el estudio.

No firme este formulario de consentimiento informado hasta que haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y hayan sido respondidas a su satisfacción.

4. Consentimiento informado

FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: "SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON TALASEMIA MINOR"

Autor: D. DIEGO FERNÁNDEZ BARRANCO

Director: Dr. D. FRANCISCO JAVIER PUERTAS CUESTA

Yo, _____

(Nombre y Apellidos del paciente/representante legal autorizado)

Confirmando que DIEGO FERNÁNDEZ BARRANCO, investigador principal del estudio "SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON TALASEMIA MINOR", me ha informado de forma completa y detallada sobre el objetivo, la realización, las instrucciones, las restricciones, las obligaciones, los riesgos limitados y los beneficios de la investigación correspondiente al estudio y,

DOY LIBREMENTE MI CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO

_____ (Nombre y Apellidos del paciente)

Confirmando que se me ha concedido el tiempo suficiente y la oportunidad para revisar la información que se me ha entregado, hacer todas las preguntas pertinentes sobre el estudio y para decir si permito o no mi participación en él. Del mismo modo todas las preguntas que he realizado han sido respondidas a mi entera satisfacción.

Comprendo que la decisión de participar en este estudio es completamente mía y puedo cambiar de opinión y retirar mi participación en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones de mi elección. Tal decisión no afectará de ninguna

manera a la calidad de la atención médica que seguiré recibiendo del médico habitual ni a mis derechos legales. En caso de retirarme o de que

me retiren del estudio, el autor podrá tener acceso a los registros con fines de auditoría y de cierre del estudio.

Comprendo las instrucciones referentes a mi participación en este estudio, que se me han comunicado verbalmente y por escrito.

Al firmar este consentimiento informado, autorizo al investigador, al Comité Ético del Centro o a cualquier otra autoridad competente a consultar los registros personales míos con el fin de asegurar la integridad y calidad de los datos, bajo la condición de que se mantenga estrictamente la confidencialidad de los mismos. Dichos datos solo podrán ser usados para la preparación de un informe científico para las autoridades sanitarias o para publicaciones médicas, y no incluirán ninguna información que pueda identificarme a mí como participante en este estudio.

Comprendo que seré informado/a en caso de que se produzcan hallazgos importantes relacionados con mi salud durante el estudio y se me informará oportunamente si aparece nueva información que pueda influir en mi deseo de continuar participando en el estudio.

Este documento se firma por duplicado haciendo entrega al interesado de una de las copias y constando otro en los archivos del estudio clínico.

Firmas:

El paciente/representante legal autorizado El investigador principal

Fdo. D/D^a Fdo. D/D^a

En _____, a _____ de _____ del _____

—

Ejemplar para el investigador

FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: "SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON TALASEMIA MINOR"

Autor: D. DIEGO FERNÁNDEZ BARRANCO

Directora: Dr. D. FRANCISCO JAVIER PUERTAS CUESTA

Yo, _____

(Nombre y Apellidos del progenitor/representante legal autorizado).

Confirmando que DIEGO FERNÁNDEZ BARRANCO, investigador principal del estudio "SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON TALASEMIA MINOR", me ha informado de forma completa y detallada sobre el objetivo, la realización, las instrucciones, las restricciones, las obligaciones, los riesgos limitados y los beneficios de la investigación correspondiente al estudio y,

DOY LIBREMENTE MI CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN ESTE

ESTUDIO

_____ (Nombre y Apellidos del paciente).

Confirmando que se me ha concedido el tiempo suficiente y la oportunidad para revisar la información que se me ha entregado, hacer todas las preguntas pertinentes sobre el estudio y para decir si permito o no mi participación en él. Del mismo modo todas las preguntas que he realizado han sido respondidas a mi entera satisfacción.

Comprendo que la decisión de participar en este estudio es completamente mía y puedo cambiar de opinión y retirar mi participación en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones de mi elección. Tal decisión no afectará de ninguna manera a la calidad de la atención médica que seguiré recibiendo del médico habitual ni a mis derechos legales. En caso de retirarme o de que

me retiren del estudio, el autor podrá tener acceso a los registros con fines de auditoría y de cierre del estudio.

Comprendo las instrucciones referentes a mi participación en este estudio, que se me han comunicado verbalmente y por escrito.

Al firmar este consentimiento informado, autorizo al investigador, al Comité Ético del Centro o a cualquier otra autoridad competente a consultar los registros personales míos con el fin de asegurar la integridad y calidad de los datos, bajo la condición de que se mantenga estrictamente la confidencialidad de los mismos. Dichos datos solo podrán ser usados para la preparación de un informe científico para las autoridades sanitarias o para publicaciones médicas, y no incluirán ninguna información que pueda identificarme a mí como participante en este estudio.

Comprendo que seré informado/a en caso de que se produzcan hallazgos importantes relacionados con mi salud durante el estudio y se me informará oportunamente si aparece nueva información que pueda influir en mi deseo de continuar participando en el estudio.

Este documento se firma por duplicado haciendo entrega al interesado de una de las copias y constando otro en los archivos del estudio clínico.

Firmas:

El paciente/representante legal autorizado El investigador principal

Fdo. D/D^a Fdo. D/D^a

En _____, a _____ de _____ del _____

Ejemplar para el interesado.

5. Revocación consentimiento informado

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____

(Nombre y Apellidos del paciente/representante legal autorizado).

Revoco el consentimiento prestado anteriormente y no deseo continuar participando en el estudio "SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON TALASEMIA MINOR)"

Firmas:

El paciente/representante legal autorizado	El investigador principal
Fdo. D/D ^a	Fdo. D/D ^a

En _____, a _____ de _____ del _____

6. Aceptación del comité de ética de investigación



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dra. Maria Cuenca Torres, Secretaria del Comitè de Ètica de la Investigació- Comissió de Investigació del Departament de Salut de La Ribera de la Comunitat Valenciana, Hospital Universitari de La Ribera de Alzira.

CERTIFICA

Que esta Comisión ha evaluado la propuesta de la investigador principal / responsable local **Francisco Javier Puertas Cuesta** e investigador colaborador: **Diego Fernández Barranco** para que se realice el proyecto de investigación titulado: **"Síndrome de las piernas inquietas en paciente con talasemia menor"**

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.
- La capacidad de los investigadores.
- La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro.
- La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.
- La conveniencia e interés de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

Y que esta Comisión acepta que dicho proyecto sea realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por los investigadores: **Francisco Javier Puertas Cuesta** y **Diego Fernández Barranco**.

Lo que firmo en Alzira a 26 de abril de 2021.

GENERALITAT VALENCIANA
DEPARTAMENT DE SALUT DE LA RIBERA
Comisión de Investigación

Fdo.: Dra. MARIA CUENCA TORRES

SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON TALASEMIA MINOR

Autor: DIEGO FERNANDEZ BARRANCO¹

Tutor: FRANCISCO JAVIER PUERTAS CUESTA²

¹Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, España

²Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Piernas Inquietas es una enfermedad neurológica muy incapacitante, desconocida y poco diagnosticada.

La incidencia en los últimos años está en aumento con una prevalencia entre el 2-10%.

Se ha descrito relación con otras enfermedades como la celiaquía, la artritis reumatoide, la fibromialgia pero la asociación más frecuente se establece con pacientes que presentan déficit de hierro.

RESULTADOS

El **26%** de los pacientes estudiados presentan clínica compatible con el Síndrome de Piernas Inquietas.

El **78%** de los diagnosticados son mujeres y el **22%** hombres

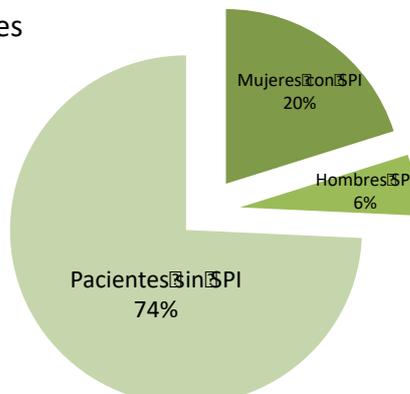


Figura 1. Distribución de los pacientes sin RLS y pacientes diagnosticados de RLS según sexo.

HIPÓTESIS

El Síndrome de Piernas Inquietas tiene mayor prevalencia en pacientes diagnosticados de talasemia menor.

OBJETIVOS

Determinar si existe mayor prevalencia de Síndrome de Piernas Inquietas en pacientes diagnosticados de talasemia menor.

Comparar la prevalencia obtenida en el estudio con la literatura revisada.

CONCLUSIONES

El Síndrome de Piernas Inquietas es más frecuente en pacientes diagnosticados de talasemia menor que en la población general.

La afectación de los pacientes diagnosticados es moderada-fuerte. Por ello, se necesita una intervención temprana para mejorar la sintomatología y su calidad de vida.

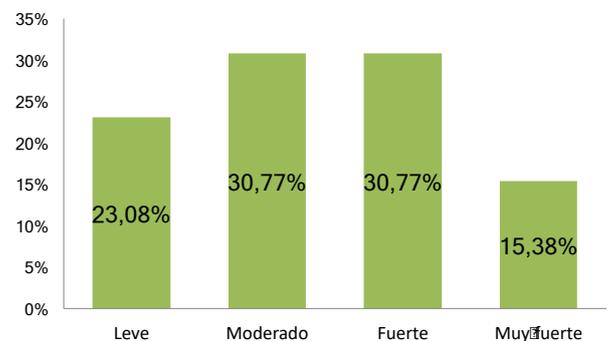


Tabla 1. Distribución de los pacientes diagnosticados de RLS según intensidad de los síntomas

BIBLIOGRAFÍA

1. Yatsu S, Kasai T, Suda S, Hiki M, Matsumoto H, Ishiwata S, et al. Prevalence of Restless Legs Syndrome and Its Effects on Sleep and Health-Related Quality of Life in Patients With Heart Failure. *J Card Fail.* 2019 Oct;25(10):837-842.
2. Mansur A, Castillo PR, Rocha Cabrero F, Bokhari SRA. et al. Restless Leg Syndrome. 2020 Oct 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island
3. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):994-1005