

Fasciculaciones y calambres: bases fisiológicas y enfrentamiento clínico de un fenómeno complejo

IGNACIO ACOSTA^{1,2,3,4,5}, PABLO BASTÍAS⁶,
JOSÉ MANUEL MATAMALA^{1,2,3,7,8,9}

Fasciculations and cramps: physiological bases and clinical approach of a complex phenomenon

Fasciculations and cramps originate in the motor unit, a functional unit that includes the lower motor neuron and their innervated muscle fibres. Both are common complaints in outpatient practice. These symptoms can be secondary to neurological or medical pathology, presenting a broad differential diagnosis and a complex approach. Recent neurophysiological studies have increased the knowledge of their origin mainly in amyotrophic lateral sclerosis. The symptomatic management of fasciculations and cramps depends on their etiology and includes pharmacological and non-pharmacological treatments. This article aims to present an updated review of the most relevant aspects of physiopathology, clinical approach, and differential diagnosis of both phenomena.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1751-1764)

Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Fasciculation; Muscle Cramp; Neurophysiology; Neuromuscular Diseases.

¹Laboratorio de Neurología y Neurofisiología Traslacional. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Centro de Investigación Clínica Avanzada (CICA) Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Neurología y Psiquiatría, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

⁴Unidad de Patología Neuromuscular. Servicio de Neurología y Neurocirugía. Clínica Dávila. Santiago, Chile.

⁵Unidad de Neurología, Hospital Padre Hurtado. Santiago, Chile.

⁶Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile (FACH), General Dr. Raúl Yazigi J. Santiago, Chile.

⁷Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁸Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁹Instituto Milenio de Neurociencia Biomédica (BNI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 25 de junio de 2021, aceptado el 15 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:

Dr. Ignacio Acosta

Avenida Vitacura 5951. Santiago, Chile.

iacosta@alemana.cl

Las fasciculaciones y los calambres tienen su origen en la unidad motora (UM), que corresponde a la unidad funcional que comprende a la motoneurona inferior (MNI) y al conjunto de fibras musculares inervadas por esta. Clínicamente las **fasciculaciones** corresponden a contracciones involuntarias, focales, aleatorias, de corta duración y baja frecuencia, en una porción del músculo. Estas pueden ser observadas por el paciente y el clínico, y típicamente no generan desplazamiento de la extremidad. Los **calambres** se manifiestan clínicamente como contracciones involuntarias súbitas, intensas, dolorosas, a menudo palpables y que duran segundos a

minutos. La neurofisiología, específicamente la electromiografía (EMG), nos puede orientar a su diagnóstico, localización y diagnóstico diferencial. Ambos fenómenos tienen una elevada incidencia en la población general, sin embargo, en Chile no contamos con estudios de prevalencia de fasciculaciones ni calambres. El diagnóstico diferencial de ambos fenómenos es desafiante para el clínico, ya que incluye desde etiologías benignas hasta enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El objetivo de este artículo es realizar una revisión actualizada del tema, con enfoque en las bases fisiopatológicas y el enfrentamiento clínico general.

Aspectos epidemiológicos

Las **fasciculaciones** son frecuentes en la población general. Se ha descrito que pueden encontrarse en EMG de superficie hasta en 90% de sujetos sanos, siendo sólo 50% de ellos sintomáticos¹. Además, mayoritariamente están presentes de forma aislada y pueden aumentar con el ejercicio². En sujetos sanos aparecen con mayor frecuencia en extremidades inferiores y en los músculos por debajo de las rodillas, pudiendo estar relacionadas al ejercicio³.

Una condición relevante es el **síndrome de fasciculaciones benignas (SFB)**. Este síndrome tiene una prevalencia de alrededor de 1% de la población general⁴. En esta entidad las fasciculaciones son la única manifestación objetivable, existiendo ausencia clínica y/o neurofisiológica de cualquier otro compromiso neurológico⁵. En las enfermedades neuromusculares las fasciculaciones también son frecuentes. Se ha reportado que se encuentran de forma invariable en todos los pacientes con ELA en algún momento de la enfermedad⁶. En enfermedades que afectan exclusivamente a la motoneurona inferior (como la atrofia muscular bulboespinal, atrofia muscular espinal y la poliomielitis), las fasciculaciones son una manifestación prominente. De manera similar, las fasciculaciones aparecen en condiciones donde los nervios periféricos se encuentran en un estado de hiperexcitabilidad de membrana celular, como los síndromes de calambres-fasciculaciones y de Isaacs^{7,8}.

Los **calambres** también tienen alta prevalencia, aunque esta varía dependiendo de la población estudiada entre 37 a 95%⁹. La prevalencia es alta en adultos sobre los 65 años, deportistas de alto rendimiento y embarazadas¹⁰⁻¹². En cambio, son infrecuentes en población pediátrica, especialmente en menores de 8 años¹³. No hay diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de calambres entre hombres y mujeres¹⁴.

La prevalencia de calambres en pacientes con enfermedades que afectan al sistema nervioso es mayor que en la población general. Esto se ha documentado en pacientes con polineuropatías (PNP) hereditarias como el Charcot-Marie-Tooth (CMT), polineuropatías adquiridas de diverso tipo y ELA¹⁵⁻¹⁸. Además, estos pacientes tienden a tener calambres más frecuentes, prolongados y dolorosos en comparación a los que presentan su-

jetos sanos en situaciones fisiológicas, generando un impacto negativo en la calidad de vida^{15,16,19}.

Los calambres son más frecuentes en las extremidades inferiores y sobretodo en las pantorrillas, tanto en sujetos sanos como en pacientes con patologías neurológicas²⁰. Sin embargo, en la ELA y en las radiculoplexopatías los calambres afectan más frecuentemente a grupos musculares proximales de extremidades inferiores, músculos de extremidades superiores y/o tronco¹⁹⁻²¹.

Aspectos históricos relevantes

Las primeras descripciones clínicas de las **fasciculaciones** se generaron hace más de 150 años en pacientes con ELA²². En el siglo XIX, Charcot reconoció las fasciculaciones como un signo de denervación, sugiriendo que su generación radicaba en la MNI y no el músculo, haciendo énfasis en su aparición precoz en la historia natural de la ELA²³. En 1938, Denny-Brown y Pennybacker introdujeron el concepto moderno de fasciculación, describiendo, en base a estudios electromiográficos, que las fasciculaciones se generaban por una despolarización de la MNI, a diferencia de otros tipos de actividad muscular espontánea que se originan en la fibra muscular, como las fibrilaciones²⁴.

La primera evidencia científica de la descripción de los **calambres** se remonta a 1908, cuando se describió este fenómeno en mineros obligados a trabajar en ambientes de alta humedad y calor²⁵. Estas observaciones llevaron al desarrollo de la primera y más popular hipótesis de la “depleción hidroelectrolítica”²⁶. En 1997, Schweltnus postula que los calambres se producirían como consecuencia de una actividad refleja espinal anormal sostenida, dando origen a la hipótesis neuromuscular de los calambres²⁷.

Aspectos fisiopatológicos

Se ha tratado de identificar el lugar específico en donde estaría el generador de las **fasciculaciones** en el sistema nervioso, existiendo múltiples teorías al respecto²⁸. Los primeros trabajos postulaban que el Sistema Nervioso Periférico (SNP) sería el único implicado en la generación y propagación de las fasciculaciones, basado fundamentalmente en algunas observaciones experimentales tales como

la persistencia de los potenciales de fasciculación después de una sección de nervio, y la aparición de estos potenciales al administrar neostigmina en nervios que estaban bloqueados²⁹. Complementariamente, la neurofisiología ha mostrado que las fasciculaciones pueden surgir en la arborización distal de la MNI, en el axón y/o en el soma neuronal³⁰⁻³². Sin embargo, el concepto actual sugiere que las fasciculaciones podrían tener, al menos, una modulación por parte del Sistema Nervioso Central (SNC). En modelos experimentales se ha visto modulación de las fasciculaciones por fármacos de acción central, como los anestésicos espinales³³. También se ha documentado la generación de potenciales de fasciculación al estimular magnéticamente la corteza motora primaria³⁴. Por último, se ha visto que las motoneuronas que generan las fasciculaciones corresponden a motoneuronas más excitables, las cuales son más susceptibles a una modulación central³⁵. Todo lo anterior apoya que las fasciculaciones no serían un fenómeno localizable exclusivamente en el SNP y que al menos tendrían una modulación por parte del SNC. A lo anteriormente mencionado, se suma el hecho que hay evidencia que sugiere que las alteraciones en la conductancia de los canales iónicos también son de relevancia en la generación de las fasciculaciones³⁶⁻³⁷. Un aumento en las corrientes de sodio y una disminución en las corrientes de potasio, pueden generar alteraciones de excitabilidad de la motoneurona y facilitar la generación de una fasciculación. Esto se presenta en los síndromes de hiperexcitabilidad del nervio periférico como el síndrome de Isaac y de Morvan^{7,8,28,38}. La Figura 1 gráfica los posibles sitios de generación de las fasciculaciones, entendiendo que estas pueden ser generadas en cualquier compartimiento de la MNI, presentando una influencia central o suprasegmentaria a través del sistema corticoespinal y propioceptivo²⁸.

La fisiopatología de los **calambres** es aún más compleja y controversial. Hay dos hipótesis que se aproximan a explicar su origen: (i) la hipótesis **metabólica** y (ii) la hipótesis **neuromuscular**. La primera postula que el origen de los calambres sería por una depleción hidroelectrolítica; la segunda, postula una disfunción de la MNI, la cual se encontraría influenciada por una actividad espinal refleja anormal como resultado del desbalance entre las influencias excitatorias derivadas del huso muscular y la reducción de las influencias

inhibitorias derivadas del aparato tendinoso de Golgi³⁹. También se ha evidenciado que cambios locales en el nervio periférico serían importantes en la generación de calambres. Esto ocurriría por susceptibilidad de fibras nerviosas intramusculares al estrés mecánico, cambios en la composición del espacio intra y extracelular, difusión de iones y cambios intrínsecos en los canales iónicos, entre otros mecanismos (Figura 1)^{9,39-43}.

Otro aspecto interesante en la fisiopatología es explicar porqué los calambres son dolorosos. Pese a que no hay una sola explicación, se postula que el dolor muscular local durante y después del calambre podría deberse a una contracción excesiva que causa daño a los fascículos musculares, y a una lesión isquémica durante la contracción prolongada, respectivamente^{42,44}.

El daño fascicular parece ser más probable como mecanismo de generación de dolor durante el calambre, ya que el dolor es inmediato y se produce al mismo tiempo que la enérgica contracción muscular. Durante una contracción por calambres, los fascículos del músculo voluntario acalambrado se contraen fuertemente y se sienten duros al tacto, a diferencia de lo que ocurre en una contracción voluntaria normal. El músculo podría doler incluso después de 24 horas de haberse generado un calambre, debiéndose a un daño isquémico en las fibras musculares, generando edema y activación de las fibras amielínicas C nociceptivas dentro del músculo^{42,45}. Por otro lado, el dolor muscular posterior a un calambre también puede ser explicado por un fallo en el mecanismo de protección normal del sistema muscular, en donde normalmente se inhibe una contracción muscular voluntaria máxima en el punto en que es probable que se produzca daño muscular. Este proceso normal involucra a los receptores del órgano tendinoso de Golgi y/o la señalización intrínseca del nociceptor muscular, lo que causa una inhibición central de la contracción muscular⁴⁶⁻⁴⁷.

Aspectos clínicos

Clínicamente las **fasciculaciones** corresponden a contracciones involuntarias, pequeñas, aleatorias, de corta duración y baja frecuencia en una porción del músculo. Pueden observarse, palparse y ser percibidas por el paciente²⁸. Desde

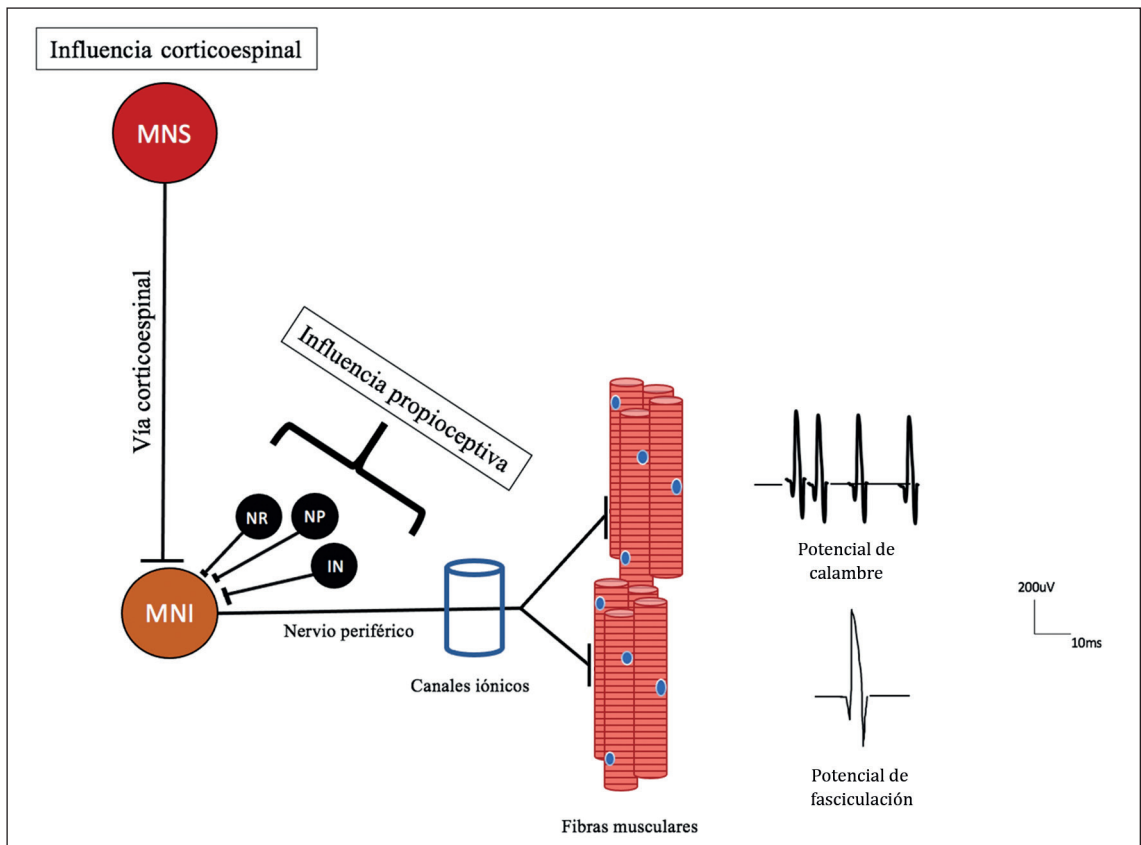


Figura 1. Resumen teórico del modelo actual del origen de las fasciculaciones y calambres. MNS: Motoneurona superior. MNI: motoneurona inferior. NR: Neurona de Renshaw. IN: Interneuronas. NP: neuronas propioceptivas (afereencias Ia, Ib y II).

el punto de vista neurofisiológico, corresponde a descargas espontáneas ectópicas de una unidad motora, de patrón irregular, lo que se denomina como potencial de fasciculación (PF) en la EMG de aguja⁴⁸. Además, las fasciculaciones pueden visualizarse ecográficamente⁴⁹.

Los **calambres** corresponden a contracciones involuntarias súbitas, intensas, dolorosas, de duración de segundos a minutos, las cuales son a menudo palpables. En la EMG se caracterizan como una descarga de alta frecuencia de una o varias motoneuronas⁴⁸.

Desde el punto de vista clínico y neurofisiológico ambos deben ser diferenciadas de otras condiciones que pueden asemejarse, como las contracturas, mioquimias, miotonías, neuromiotonía, distonías, signología de daño piramidal y variantes focales del síndrome de persona rígida^{9,48}. En la

Tabla 1 se describen las principales diferencias clínicas y electrofisiológicas entre fasciculaciones, calambres y otros síntomas y signos de disfunción neurológica.

Etiologías

Múltiples condiciones fisiológicas, etiologías médicas y neurológicas se relacionan con las fasciculaciones y los calambres, resumidas en las Tablas 2 y 3^{9-12,15,16,19,21,26,50-70}. En la Tabla 4 se resume las asociaciones entre fármacos y ambos fenómenos⁷¹⁻⁷⁴.

Un punto de convergencia entre ambos fenómenos, además de algunas patologías mencionadas en las tablas, son los **síndromes de hiperexcitabilidad del nervio periférico**, los cuales se

Tabla 1. Diferencias clínicas y neurofisiológicas entre fasciculaciones, calambres y otros fenómenos neurológicos

Fenómeno	Clínica	Correlato electromiográfico
Fasciculaciones	Contracción de todas las fibras musculares que dependen de una alfa-motoneurona (unidad motora). Visibles y no producen movilización del segmento comprometido	Descargas de UM aisladas, de baja frecuencia (0,1-10Hz), irregulares, y se escuchan como "cabritas de maíz explotando" (<i>popcorn</i>)
Calambres	Contracción dolorosa de un solo músculo o grupo de músculos, en reposo o ejercicio	Descargas eléctricas espontáneas, de 50 a 150 Hz
Contracturas	Contracciones dolorosas, ocurren principalmente en ejercicio	Eléctricamente silentes
Miotonía	Retraso o dificultad en la relajación del músculo	Descargas espontáneas de potenciales de acción de fibra muscular crecientes y decrecientes tanto en frecuencia y en amplitud ("Se escucha como un bombardeo en picada")
Mioquimia	Contracciones irregulares de los músculos, que dan una apariencia ondulada. Se describe como una "bolsa de gusanos"	Descargas de un potencial de unidad motora de frecuencia de descarga variable (5-60 Hz), con períodos interdescarga de 1-5 Hz. Es semirrítmica, y descarga siempre la misma UM. Se escucha como "marcha de soldados"
Neuromiotonía	Rigidez y espasmos musculares	Ráfagas cortas de muy alta frecuencia (> 150 Hz) de unidades motoras, descargas espontáneas irregulares
Espasticidad	Tipo de hipertonía que se relaciona con la velocidad y el grado de estiramiento de un músculo. Asociado a otros signos de alteración de motoneurona superior	Pobre activación de las unidades motoras, sin actividad espontánea anormal
Distonía	Co-contracción de músculos agonistas y antagonistas	Descarga continuo de unidades motoras en músculos agonistas y antagonistas
Síndrome extremidad rígida (forma focal del síndrome de persona rígida)	Espasmos musculares paroxísticos, dolorosas, gatillado por estímulos súbitos	Descarga continuo de baja frecuencia en músculos agonistas y antagonistas

caracterizan por la presencia de calambres, fasciculaciones y mioquimias. Todos estos síndromes se producen por alteraciones en las corrientes de sodio y potasio a nivel del axón periférico, lo cual ha sido demostrado en estudios de excitabilidad axonal⁷⁵.

El **síndrome de fasciculaciones benignas** es una enfermedad crónica, no progresiva, caracterizada por fasciculaciones habitualmente en los miembros inferiores, no asociada a ninguna otra anomalía clínica ni neurofisiológica. El seguimiento a largo plazo de estos casos ha verificado la naturaleza benigna de la enfermedad. El fenómeno suele ser intermitente, pero puede extenderse durante meses o años⁷⁶⁻⁷⁷. Las fasciculaciones

benignas suelen ser más prominentes después del ejercicio y menos evidentes después de un período de descanso⁷⁸. Las fasciculaciones también pueden desencadenarse o agravarse por cambios relacionados con el estado de ánimo, en particular ansiedad, presumiblemente por hiperventilación y alteraciones en la excitabilidad central²⁸.

El **síndrome de calambres-fasciculaciones idiopático** se caracteriza por la presencia de ambos fenómenos, sin otra afectación del SNC o del SNP. Es un cuadro más frecuente en hombres jóvenes y en general de buen pronóstico, aunque puede afectar la calidad de vida del paciente de forma importante^{28,79,80}. Neurofisiológicamente se describe la generación de potenciales luego de

Tabla 2. Condiciones fisiológicas, médicas y neurológicas en relación a los calambres

Condiciones asociadas a los calambres		Posible explicación fisiopatológica y comentarios	
Condiciones Fisiológicas	Inducidos por ejercicio ^{11,50,51}	Relacionados a los músculos utilizados. En general son más frecuentes en las piernas. Más frecuentes en ejercicio extenuante posterior a un período de inactividad	
	Deshidratación y exposición al calor ^{11,26}	Pueden ocurrir independiente de un desbalance hidroelectrolítico Mineros, fogoneros, cortadores de caña, bomberos y deportistas que no se aclimatan a las altas temperaturas	
	Embarazo y período periparto ^{11,12,52}	Principalmente en el tercer trimestre (hasta 30%) Podría ser secundario a la distorsión física de la unión neuromuscular como resultado de la retención de líquidos y de la laxitud articular que acompaña a las últimas etapas del embarazo En el período periparto, pueden ser secundarios a deshidratación e hipomagnesemia	
Condiciones Médicas	Cirrosis hepática ⁵³⁻⁵⁵	Posiblemente por la reducción del volumen circulante efectivo, y la presencia de hiperexcitabilidad nerviosa por alteración de la homeostasis de aminoácidos y cloruro	
	Enfermedad renal crónica ^{56,57} y hemodiálisis ⁵⁸⁻⁶⁰	Por retención de moléculas de tamaños entre 300 y 3.500 Dalton, y alteración de la homeostasis del potasio Los cambios agudos en la osmolalidad también pueden provocar calambres musculares durante la hemodiálisis	
	Síndromes malabsortivos o de malnutrición ⁹	Producen deficiencias de vitaminas (B y D) y electrolitos, en particular, potasio, calcio, magnesio	
	Endocrinológicas y metabólicas	Hipotiroidismo ^{50,61}	Entre 20-50% de los pacientes se quejan de calambres, mioedema (<i>contractura</i> , silente en EMG) o una disminución de la relajación de los músculos
		Hiperparatiroidismo ⁶²	Asociadas a hipocalcemia e hipomagnesemia
Diabetes Mellitus ^{19,63}		Asociado a trastornos del sueño y calambres nocturnos	
Enfermedad de Addison ⁶⁴	Hiperkalemia e hiponatremia		
Condiciones Neurológicas	Sistema nervioso central ⁹	Son más frecuentes en enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y enfermedad cerebrovascular Pueden ser atribuidos a múltiples mecanismos, entre ellos desinhibición espinal o factores mecánicos como la inmovilidad	
	Neuropatía periférica ^{9,15,16,21}	Charcot-Marie-Tooth y polineuropatías son causas frecuentes de calambres. Las radiculopatías y síndromes del túnel carpiano también pueden presentar calambres y, aunque la queja es habitual durante el período compresivo, los síntomas pueden permanecer por años posteriores	
	Enfermedad de motoneurona ^{9,65,66}	En caso de ELA, también se presentan junto a las fasciculaciones, siendo un hallazgo precoz de la enfermedad El síndrome post polio también puede producir calambres	
	Enfermedades musculares ⁶⁷⁻⁷⁰	Los calambres pueden ser evidenciados en patologías musculares como la distrofia muscular de Becker, la miopatía alcohólica y canalopatías musculares, entre otros	
Condiciones idiopáticas	Idiopático ^{10,11}	Cuando no hay una causa fisiológica, médica o neurológica identificada Son más frecuente en ancianos, en las noches y en las pantorrillas	

Tabla 3. Condiciones fisiológicas, médicas y neurológicas en relación a las fasciculaciones

Tipo de trastorno	Ejemplos	Comentarios
Trastorno metabólico/ electrolítico	Hipertiroidismo Hipocalcemia (tetania) Hipomagnesemia	Generalmente asociado a otros síntomas y signos
Enfermedades de la motoneurona	Esclerosis Lateral amiotrófica (y sus variantes) Atrofia muscular espinal Enfermedad de Kennedy Síndrome postpolio	Daño difuso de las motoneuronas inferiores (en ELA, también de motoneurona superior)
Radiculopatías y plexopatía	Actínicas (por radiación) Causas inflamatorias	Lesiones proximales que comprometen la motoneurona inferior
Neuropatías	Neuropatías inflamatorias desmielinizantes (como CIDP) Neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción Espectro Charcot-Marie-Tooth Neuropatías por atrapamiento Lesiones de nervios	Se explican por desmielinización focal en la generación de focos ectópicos, que producen los potenciales de fasciculación
Mielopatías	Siringomielia Espondilosis cervical con compresión cordonal Mielopatía por radiación Mielitis virales (por virus varicela zoster, virus de la rabia)	Daño en soma y porción intramedular de la motoneurona inferior
Trastornos relacionados a enfermedad autoinmune	Principalmente ligadas contra el complejo de canales de potasio voltaje-dependientes, y las neuromiotonía	Su sospecha requiere un estudio etiológico dirigido
Idiopático	Fasciculaciones benignas post ejercicio	No tiene otros hallazgos patológicos

Tabla 4. Fármacos asociados a calambres y fasciculaciones

Asociación	Fármacos	Comentarios y otros
Asociado a calambres ^{42,71}	Estatinas Fibratos Diuréticos Anti arrítmicos Bloqueadores canales de calcio Agonistas <i>beta</i> -adrenérgicos Broncodilatadores Cimetidina Carbonato de Litio Antirretrovirales Inmunosupresores Inhibidores de la acetilcolinesterasa Morfina	Dentro de los más frecuentes que producen calambres estarían las estatinas ^{72-73*} y diuréticos (especialmente tiazídicos) ⁷⁴ Dentro de los bloqueadores de canales de calcio, principalmente el nifedipino
Asociado a fasciculaciones ²⁸	Anticolinesterásicos Bloqueo colinérgico (anestésicos) Anfetaminas Antihistamínicos Serotonina (ISRS) Salbutamol (<i>beta</i> -adrenérgicos) Deprivación de fármacos (p/e, benzodiazepinas)	Otros compuestos o tóxicos asociados: – Cafeína – Intoxicación por insecticidas organofosforados – Mordeduras de serpientes, arañas o picaduras de escorpiones

*Los calambres asociados a las estatinas probablemente estén relacionadas con una reducción de la conductancia del canal de cloruro en el músculo y un deterioro en el metabolismo oxidativo mitocondrial, lo que causa un aumento de los niveles de lactato, una reducción de los niveles de adenosin trifosfato (ATP) y una disminución de la actividad de la bomba de calcio en el retículo sarcoplásmico. En general se resuelven con la suspensión de terapia, aunque esto puede tardar varias semanas.

una estimulación repetitiva (potenciales post-activación)⁸¹. Algunos estudios han identificado la presencia de anticuerpos contra el complejo de canales de potasio voltaje dependiente (VGKC o *voltage gated K+ channel*) en 32% de pacientes con este síndrome⁸².

El **síndrome de Isaac** se caracteriza por descargas continuas, mioquimias, neuromiotonías, calambres e hiperhidrosis⁸³. Cuando existe un síndrome de hiperexcitabilidad del nervio periférico asociado con trastornos del sueño, encefalopatía y trastornos autonómicos, se conoce como **síndrome de Morvan**⁸⁴. Los anticuerpos contra VGKC suelen estar elevados y, en pacientes con manifestaciones centrales, también pueden coexistir anticuerpos anti-neuronales contra las proteínas *Leucine-rich Glioma Inactivated Protein-1* (LGI-1) y *Contactin-Associated Protein-like 2* (Caspr)⁸².

Enfrentamiento clínico

En un paciente que consulta por fasciculaciones y/o calambres, lo primero es determinar si se presentan en el contexto de una situación fisiológica, una enfermedad médica (conocida descampensada, de larga data o debut) o una disfunción neurológica subyacente. Para esto, la **anamnesis próxima, anamnesis remota y un minucioso examen neurológico** es fundamental.

Podemos obtener información relevante del perfil temporal de presentación (agudo/subagudo/crónico), asociación a situaciones particulares como exposición al calor, ejercicio prolongado o el uso de algunos fármacos que pueden producir fasciculaciones y/o calambres. En mujeres, también es importante considerar el embarazo. En relación a los antecedentes es importante cono-

cer si existe control de patologías crónicas como diabetes mellitus, enfermedad tiroidea (hipo e hipertiroidismo), enfermedad renal crónica, daño hepático crónico, entre otros trastornos que pueden asociarse a calambres.

La identificación de las fasciculaciones, y en algunos casos de calambres, al examen físico, sumado a otros hallazgos neurológicos que orienten hacia una polineuropatía, mononeuropatía, radiculopatía, plexopatía o enfermedad de la motoneurona, o bien, un examen físico general que orienten a un diagnóstico médico (por ejemplo, hipo-hipertiroidismo), nos permitirán establecer un diagnóstico sindromático adecuado.

De esta forma, y según la información y hallazgos aportados, podemos dividir a los pacientes en dos principales grupos:

1) Fasciculaciones y/o calambres como únicos síntomas

Se plantea el diagnóstico diferencial con los síndromes de hiperexcitabilidad del nervio periférico o situaciones fisiológicas.

2) Fasciculaciones y/o calambres asociado a otros síntomas y signos

a) *Asociado a síntomas y signos sólo motores*: En la Tabla 5, se resumen los hallazgos pesquisables al examen físico que pueden diferenciar daño de la motoneurona superior o MNI. En caso de la ELA, hay una combinación del daño de ambas motoneuronas. La descripción de la localización y distribución de estos hallazgos son relevantes para una correcta interpretación, recordando también examinar los pares craneanos y la lengua de forma dirigida, donde las fasciculaciones bilaterales son altamente sugerentes de ELA⁸⁵.

Tabla 5. Diferencias clínicas en daño de la motoneurona superior y motoneurona inferior

Examen motor	Daño motoneurona superior (primera motoneurona)	Daño motoneurona inferior (segunda motoneurona)
Trofismo	Normal (atrofia por desuso)	Atrofia
Fasciculaciones	Ausentes	Presentes
Tono	Hipertonía	Hipotonía
Fuerza	Paresia/Plejía	Paresia/plejía
Reflejos miotáticos	Hiperreflexia	Hiporreflexia
Respuesta plantar	Extensora (Signo de Babinski presente)	Ausente
Síncinesias	Presentes, de coordinación e imitación	Ausentes

b) *Otros síntomas asociados (no sólo motores)*: incluye la presencia o ausencia de dolor como síntoma acompañante, síntomas o signos sensitivos (parestias, hipoestesia), autonómicos (cambios en coloración de piel, sudoración, secreciones glandulares y funcionales viscerales), historia de intolerancia al ejercicio, entre otros.

Una vez que tenemos el diagnóstico sindrómico, topográfico y etiológico propuesto (asociado al perfil temporal establecido en la anamnesis), podemos realizar y solicitar los exámenes complementarios necesarios para certificar la sospecha diagnóstica.

Exámenes complementarios

Si no existe un gatillante claro y/o hay sospecha clínica de una enfermedad subyacente, una aproximación inicial propuesta consiste en solicitar algunos exámenes de **laboratorio**, dirigidos a explorar algunas causas médicas que expliquen los calambres y fasciculaciones, como: hemograma, perfil bioquímico, creatinina, electrolitos plasmáticos, magnesio, perfil hepático, hormonas tiroideas (TSH/T4 Libre) y orina completa⁹.

Los **estudios electrofisiológicos**, como la velocidad de conducción nerviosa (VCN) y la EMG no se solicitan rutinariamente, reservándolos en caso de sospecha de una patología que afecta al SNP. Es importante que la VCN y la EMG sea realizada bajo manos experimentadas, ya que es importante realizar un diagnóstico diferencial electrofisiológico con otros fenómenos como la contractura, miotonía, neuromiotonía o mioquimia.

El test de estimulación repetitiva (TER), es otro examen de electrodiagnóstico neurológico que no se hace de rutina. Sin embargo, un TER a una frecuencia de 1-10 Hz puede demostrar descargas posteriores a los calambres en el caso de los síndromes de hiperexcitabilidad del nervio periférico⁸¹.

En el caso de las fasciculaciones, la EMG convencional con aguja concéntrica puede ratificar su presencia, aunque es importante recalcar nuevamente que es un examen operador dependiente. Como factor técnico es importante señalar que la aguja debe permanecer al menos por 90 segundos en un punto para asegurar la presencia o ausencia

de una fasciculación, con un grado de certeza variable⁸⁶.

La **ecografía muscular** es un examen emergente en los últimos años. Puede visualizar directamente las fasciculaciones en un músculo en reposo, incluso en la lengua⁴⁹. Es el método más sensible para la detección de fasciculaciones ya que se puede examinar la profundidad completa de un músculo, al contrario de la EMG que registra pocas UM en un área específica muscular limitada. Sin embargo, la ecografía a diferencia de la EMG de aguja, no permite analizar la morfología o las características de las descargas de las unidades motoras involucradas^{87,88}. Específicamente en ELA, el uso de ecografía muscular permite reclasificar a 22% de pacientes desde una categoría diagnóstica de ELA posible o probable a una ELA definitiva, por lo que se considera que ambos exámenes serían complementarios⁸⁹.

Por último, en pacientes con manifestaciones neurológicas adicionales y según la sospecha clínica, pueden realizarse otros exámenes complementarios como resonancia magnética (RM) de cerebro y/o RM de médula, e incluso solicitar anticuerpos contra VGKC, Caspr2, LGI-1 cuando se sospeche un cuadro de etiología autoinmune⁹.

Tratamiento

El tratamiento depende de la etiología subyacente. En caso de existir alteraciones metabólicas, endocrinas, hidroelectrolíticas o inmunomediadas asociadas deben corregirse y/o tratarse. Algunas indicaciones no farmacológicas como el estiramiento muscular pasivo previo a realizar una actividad física⁴⁷ y el calor local nocturno, pueden ayudar a prevenir los calambres, principalmente en ancianos. Además, durante el episodio de calambre, la activación voluntaria de los músculos antagonistas puede ser eficaz para disminuir la duración de este⁴². Actualmente, no hay evidencia contundente para decidir sobre un tratamiento farmacológico sobre otro para el manejo sintomático de los calambres y fasciculaciones⁹⁰. El tratamiento farmacológico de los calambres se reserva para pacientes con síntomas severos o que generan gran discapacidad. En la Tabla 6 se adjuntan los principales fármacos utilizados en el manejo de ambos⁹⁰⁻¹¹⁰.

Tabla 6. Fármacos utilizados para la prevención y manejo de los calambres y fasciculaciones

Medicamento	Dosis utilizadas ⁵	Efectos adversos*	Nivel de evidencia y consideraciones
Sulfato de quinina ⁹¹	150-450 mg/día (dosis efectiva mínima: 300 mg), en la noche	Cinconismo, gusto amargo, arritmias, PTI, PTT, náuseas, visión borrosa	El más estudiado y validado Contraindicado por FDA ⁹² Considerar uso solo en calambres invalidantes
Complejo vitamínico B ⁹³	30-50 mg/día de vitaminas B1, B2, B3, B6, B12	Neuropatía por exceso de vitamina B6, diarrea, náuseas	Eficacia modesta en tratamiento de calambres idiopáticos
Vitamina E ⁹⁴	800 UI/día	-	Sin evidencia vs placebo
Oxalato de naftidrofurilo ⁹⁵	300 mg cada 12 h	Diarrea, náuseas, elevación de enzimas hepáticas, nefrolitiasis	Eficacia modesta en la reducción de los calambres Poco disponible en USA y Europa
Suplementos de magnesio (Mg)	Sulfato de magnesio (300 mg) ⁹⁶ Citrato de magnesio (900 mg) ⁹⁷	Diarrea, náuseas	Uso validado sólo en embarazo, periparto y deficiencia de Mg ⁹⁸
Diltiazem ⁹⁹	30 mg al día	Edema, cefalea, mareos, astenia, arritmias No reportados en el estudio descrito	Reducción en frecuencia (no intensidad) en los calambres idiopáticos
Verapamilo ¹⁰⁰	120 mg/noche	Edema, cefalea, mareos, astenia, arritmias No reportados en el estudio descrito	Estudio abierto. 7/8 pacientes que no respondieron a quinina mejoraron con verapamilo.
Mexiletina ¹⁰¹	Hasta 300 mg/día	Náuseas, vómitos, pirosis, ataxia, mareos, temblores, hipotensión, visión borrosa, arritmia	Reporte de casos Uso en calambres idiopáticos
Carbamazepina ^{11,79,102}	100-200 mg/noche Hasta 1.600 mg al día	Visión borrosa, náuseas, confusión, bradipsiquia, Sd. Steven-Johnson, SIADH, hiponatremia	Reporte de casos Uso en síndrome calambres-fasciculaciones
Fenitoína ^{11,102}	100-200 mg/noche	somnolencia, ataxia, mareo, hiperplasia gingival, osteomalacia, leucopenia, trombocitopenia	Reporte de casos
Gabapentina ^{11,102-104}	300 mg/noche Hasta 3.600 mg/día	Somnolencia, ataxia, vértigo, fatiga	En pacientes con ELA no demostró efecto sobre calambres
Levetiracetam ¹⁰⁵	1.500 mg cada 12 h	Cefalea, fatiga, insomnio, irritabilidad	Estudio piloto abierto. Uso en pacientes con enfermedad de motoneurona
Baclofeno ^{106,107}	Utilizado en bajas dosis (10-30 mg/día)	Somnolencia, vértigo, cefalea, náuseas, hipotensión, hipotonía	Reporte de casos. Uso frecuente por ser bien tolerado
Lidocaína ¹⁰⁸	No detalladas	Dolor sitio de punción Asociadas a una inyección intravascular inadvertida (del SNC o cardiovasculares)	Estudio abierto. Lidocaína inyectable intramuscular en pantorrilla
Otros	Jugo de pepinillo ¹⁰⁹ Agua tónica ¹¹⁰	Precaución en cantidad de toma de agua tónica	Jugo de pepinillo contiene ácido acético (vinagre); acortaría la duración del calambre Agua tónica tiene derivados de quinina

PTI: púrpura trombótico idiopático. PTT: púrpura trombótico trombocitopénico. GABA: ácido gamma aminobutírico. ⁵Dosis varía según el estudio clínico. *Efectos adversos son en relación al uso del fármacos y no son necesariamente los que presentaron los pacientes del estudio clínico o reporte de casos correspondientes.

Conclusiones

Las fasciculaciones y los calambres son frecuentes en la práctica clínica y neurofisiológica, presentando una gran variedad de etiologías incluyendo fármacos, condiciones fisiológicas, médicas y neurológicas, las cuales pueden ser benignas o de pronóstico ominoso. La generación de fasciculaciones y calambres radica en la MNI, aunque puede ser modulada suprasegmentariamente. En el enfrentamiento, la historia clínica y un examen físico completo es fundamental para aproximarse al diagnóstico etiológico. En el diagnóstico diferencial es importante reconocer los síndromes de hiperexcitabilidad del nervio periférico. Ocasionalmente, además del estudio inicial de laboratorio, se requiere realizar estudios con VCN/EMG. La ecografía muscular es más sensible que la EMG en el diagnóstico de fasciculaciones en ELA. El tratamiento depende de la etiología subyacente.

Referencias

- Jansen PH, van Dijck JA, Verbeek AL, Durian FW, Joosten EM. Estimation of the frequency of the muscular pain-fasciculation syndrome and the muscular cramp-fasciculation syndrome in the adult population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991; 241: 102-4.
- Mitsikostas D, Karandreas N, Coutsopepas P, Piperos P, Lygidakis C, Papageorgiou C. Fasciculation potentials in healthy people. *Muscle Nerve*. 1998; 21: 533-5.
- Mills K. Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. *Brain* 2010; 133: 3458-69.
- Carvalho M, Swash, M. Cramps, muscle pain, and fasciculations: Not always benign? *Neurology*. 2004; 63 (4): 721-3.
- Blexrud MD, Windebank AJ, Daube JR. Long-term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Ann Neurol*. 1993; 34: 622-5.
- Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942-55.
- Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002; 125: 1887-95.
- Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 1993; 116 (Pt2): 453-69.
- Katzberg HD. Neurogenic muscle cramps. *J Neurol* 2015; 262: 1814-21.
- Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR. Leg cramps in the elderly: prevalence, drug and disease associations. *Int J Clin Pract*. 1999; 53: 494-6.
- Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle Nerve*. 2005; 32: 431-42.
- Hensley JG. Leg cramps and restless legs syndrome during pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2009; 54 (3): 211-8.
- Leung AK, Wong BE, Chan PY, Cho HY. Nocturnal leg cramps in children: incidence and clinical characteristics. *JAMA* 1999; 91 (6): 329-32.
- Hall AJ. Cramp and salt balance in ordinary life. *Lancet* II 1947; 231-3.
- Johnson NE, Sowden J, Dilek N, Eichinger K, Burns J, McDermonnt M, et al. Prospective Study of Muscle Cramps in Charcot-Marie-Tooth Disease. *Muscle Nerve*. 2015; 51 (4): 485-8.
- Maxwell SK, Kokokyi S, Breiner A, Ebadi H, Bril V, Katzberg HD. Characteristics of muscle cramps in patients with polyneuropathy. *Neuromuscul Disord* 2014; 24 (8): 671-6.
- Lo Coco D, La Bella V. Fatigue, sleep, and nocturnal complaints in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2012; 19 (5): 760-3.
- Ganzini L, Johnston W, Hoffman W. Correlates of suffering in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1999; 52 (7): 1434-40.
- Katzberg H, Kokokyi S, Halpern E, Lovblom E, Barnett C, Hume D, et al. Prevalence of muscle cramps in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (1): 17-8.
- Weiner IH, Weiner HL. Nocturnal leg muscle cramps. *JAMA* 1990; 150: 511-8.
- Matsumoto M, Watanabe K, Tsuji T, Ishii K, Takaishi H, Nakamura M, et al. Nocturnal leg cramps: a common complaint in patients with lumbar spinal canal stenosis. *Spine* 2009; 34 (5): 189-94.
- Turner MR, Swash M, Ebers GC. Lockhart Clarke's contribution to the description of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2010; 133: 3470-9.
- Charcot J-M. Amyotrophies spinales deuteropathiques sclérose latérale amyotrophique & sclérose latérale amyotrophique. *Bureaux du Progrès Médical* 1874; 2: 234-66.
- Denny-Brown D, Pennybacker JD. Fibrillation and fasciculation in voluntary muscle. *Brain* 1938; 61: 311-2.
- Edsall DL. A disorder due to exposure to intense heat: Characterized clinically chiefly by violent muscular spasms and excessive irritability of the muscles. preliminary note. *J. Am. Med. Assoc.* LI 1908; 1969-71.

26. Talbot HT. Heat cramps. *Medicine (Baltimore)* 1935; 14: 323-76.
27. Schweltnus MP, Derman EW, Noakes TD. Aetiology of skeletal muscle "cramps" during exercise: A novel hypothesis. *J Sports Sci.* 1997; 15: 277-85.
28. De Carvalho M, Kiernan M, Swash M. Fasciculation in amyotrophic lateral sclerosis: origin and pathophysiological relevance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 0: 1-7.
29. Forster FM, Alpers BJ. The Site of Origin of Fasciculations in Voluntary Muscle. *Arch. Neurol. & Psychiat.* 1944; 51 (3): 264.
30. Wettstein A. The origin of fasciculations in motor neuron disease. *Ann Neurol.* 1979; 5: 295-300.
31. Roth G. The origin of fasciculations. *Ann Neurol.* 1982; 12: 542-7.
32. Roth G. Fasciculations and their F-response. localization of their axonal origin. *J Neurol Sci.* 1984; 63: 299-306.
33. Swank RL, Price JC. Fascicular muscular twitchings in myotrophic lateral sclerosis: their origin. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1943; 49: 22-6.
34. Kaji R, Kohara M, Kimura J. Fasciculations evoked by magnetic cortical stimulation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 277-8.
35. De Carvalho M, Swash M. Physiology of the fasciculation potentials in amyotrophic lateral sclerosis: which motor units fasciculate? *J Physiol Sci.* 2017; 67 (5): 569-76.
36. Vucic S, Ziemann U, Eisen A, Hallett M, Kiernan M. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1161-70.
37. Cheah BC, Lin CS, Park SB, Vucic S, Krishnan AV, Kiernan MC. Progressive axonal dysfunction and clinical impairment in ALS. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123: 2460-7.
38. Santos MO, Swash M, de Carvalho M. The generator site in acquired autoimmune neuromyotonia. *Clin Neurophysiol.* 2017; 128: 643-6.
39. Giuriato A, Pedrinolla A, Federico A, Venturelli M. Muscle cramps: A comparison of the two-leading hypothesis. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 2018; 41: 89-95.
40. Minetto MA, Holobar A, Botter A, Farina D. Discharge properties of motor units of the abductor hallucis muscle during cramp contractions. *J Neurophysiol.* 2009; 102: 1890-901.
41. Minetto MA, Holobar A, Botter A, Ravenni R, Farina D. Mechanisms of cramp contractions: peripheral or central generation? *J Physiol.* 2011; 589: 5759-73.
42. Swash M, Czesnik D, De Carvalho M. Muscular cramp: causes and management. *European Journal of Neurology* 2019; 26: 214-21.
43. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev.* 2001; 81: 1725-89.
44. Graven-Nielsen T, Mense S. The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies. *Clin J Pain* 2001; 17: 2-10.
45. Farina D, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Experimental muscle pain decreases voluntary EMG activity but does not affect the muscle potential evoked by transcutaneous electrical stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116: 1558-65.
46. Graven-Nielsen T, Lund H, Arendt-Nielsen L, Daneskiold-Samsøe B, Biddal H. Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain: a centrally mediated mechanism. *Muscle Nerve.* 2002; 26: 708-12.
47. Miller KC, Burne JA. Golgi tendon organ reflex inhibition following manually applied acute static stretching. *J Sports Sci.* 2014; 32: 1491-7.
48. Rubin, D. Normal and abnormal spontaneous activity. *Handbook of Clinical Neurology, Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects.* 2019; 160: 257-79.
49. Arts IM, van Rooij FG, Overeem S, Pillen S, Janssen H, Schelhaas HJ, et al. Quantitative muscle ultrasonography in amyotrophic lateral sclerosis. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34: 354-61.
50. Parisi L, Pierelli F, Amabile G, Valente G, Calandriello E, Fattapposta F, et al. Muscular cramps: proposals for a new classification. *Acta Neurol Scand.* 2003; 107: 176-86.
51. Kantorowski P, Hiller W, Garrett W, Douglas P, Smith R. Cramping studies in 2600 endurance athletes. *Med. Sci. Sport. Exerc.* 1990; 22 (2): s104.
52. Hertz G, Fast A, Feinsilver SH, Albertario CL, Schulman H, Fein AM. Sleep in normal late pregnancy. *Sleep* 1992; 15: 246-51.
53. Ng K, Lin C, Murray N, Burroughs A, Bostock H. Conduction and excitability properties of peripheral nerves in end-stage liver disease. *Muscle Nerve.* 2007; 35: 730-8.
54. Angeli P, Albino G, Carraro P, Dalla Pria M, Merkel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23: 264-73.
55. Marotta PJ, Graziadei IW, Ghent CN. Muscle cramps. A "Complication" Cirrhosis. *Can J Gastroenterol.* 2000; 14 (Suppl. D): 21D-25D.
56. Said G. Uremic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2013; 115: 607-12.
57. Nielsen VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. II. Interrelation of clinical symptoms and signs and clinical grading of neuropathy. *Acta Med Scand.* 1971; 190: 113-7.

58. Arieff AI. Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney Int.* 1994; 45: 629-35.
59. Howe RC, Wombolt DG, Michie DD. Analysis of tonic muscle activity and muscle cramps during hemodialysis. *J Dial.* 1978; 2: 85-99.
60. Mujais SK. Muscle cramps during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 570-2.
61. Wilson J, Walton JN. Some muscular manifestations of hypothyroidism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1959; 22: 320-4.
62. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, De La Cruz, L, Cimino C, Lange DJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1989; 87: 553-7.
63. Sridhar GR, Madhu K. Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994; 23: 183-6.
64. Pascual Velasco F. Muscle contractures and cramps in Addison's disease: is their pathogenesis known? *Med Clin. (Barc)* 1990; 95: 319.
65. Caress JB, Ciarlone SL, Sullivan EA, Griffin LP, Cartwright MS. Natural history of muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2016; 53: 513-7.
66. Fetell MR, Smallberg G, Lewis LD, Lovelace RE, Hays AP, Rowland LP. A benign motor neuron disorder: delayed cramps and fasciculation after poliomyelitis or myelitis. *Ann Neurol.* 1982; 11: 423-7.
67. Kuhn E, Fiehn W, Schroeder JM, Assmus H, Wagner R. Early myocardial disease and cramping myalgia in Becker-muscular dystrophy: a kindred. *Neurology* 1979; 29: 1144-9.
68. Perkoff GP. Alcoholic myopathy. *Annu Rev Med.* 1971; 22: 125-32.
69. Tan SV, Z'Graggen WJ, Boërio D, Rayan R, Norwood F, Ruddy D, et al. Chloride channels in myotonia congenita assessed by velocity recovery cycles. *Muscle Nerve.* 2014; 49: 845-57.
70. Tan SV, Z'Graggen WJ, Hanna MG, Bostock H. In vivo assessment of muscle membrane properties in the sodium channel myotonias. *Muscle Nerve.* 2018; 57: 586-94.
71. Garrison SR, Dormuth CR, Morrow RL, Carney GA, Khan HM. Nocturnal leg cramps and prescription use that precedes them: a sequence symmetry analysis. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 120-6.
72. Baera AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19: 67-73.
73. Du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: mechanism of action. *Pharmacol Ther.* 2017; 175: 1-16.
74. Mosenkis A, Townsend RR. Muscle cramps and diuretic therapy. *J Clin Hyertens.* 2005; 7: 134-5.
75. Kiernan M, Bostock H. Effects of membrane polarization and ischaemia on the excitability properties of human motor axons. *Brain* 2000; 123: 2542-51.
76. Mitsikostas D, Karandreas N, Coutsopepas P, Piperos P, Lygidakis C, Papageorgiou C. Fasciculation potentials in healthy people. *Muscle Nerve.* 1998; 21: 533-5.
77. Fermont J, Arts IM, Overeem S, Kleine B, Schelhas HJ, Zwarts M. Prevalence and distribution of fasciculations in healthy adults: effect of age, caffeine consumption and exercise. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010; 11: 181-6.
78. Van der Heijden A, Spaans F, Reulen J. Fasciculation potentials in foot and leg muscles of healthy young adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994; 93: 163-8.
79. Tahmoush AJ, Alonso RJ, Tahmoush GP, Heiman-Patterson TD. Cramp-fasciculation syndrome: a treatable, hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurology* 1991; 41: 1021-4.
80. Verdru P, Leenders J, Van Hees J. Cramp-fasciculation syndrome. *Neurology* 1992; 42 (9): 1846-7.
81. Harrison TB, Benatar M. Accuracy of repetitive nerve stimulation for diagnosis of the cramp-fasciculation syndrome. *Muscle Nerve.* 2007; 35: 776-80.
82. Liewluck T, Klein CJ, Jones LK. Cramp-fasciculation syndrome in patients with and without neural autoantibodies. *Muscle Nerve.* 2014; 49: 351-6.
83. Ahmed A, Simmons Z. Isaacs Syndrome: A review. *Muscle Nerve.* 2015; 52 (1): 5-12.
84. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, Van den Berg RJ, et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol.* 1995; 38: 714-22.
85. Li T-M AE, Alberman E, Swash M. A suggested approach to the differential diagnosis of motor neuron disease from other neurological conditions. *Lancet* 1986; 731-2.
86. Mills KR. Detecting fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: duration of observation required. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 549-51.
87. Misawa S, Noto Y, Shibuya K, Iose S, Sekiguchi Y, Nasu S, et al. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology* 2011; 77: 1532-7.
88. Noto Y, Shibuya K, Shahrizaila N, Huynh W, Matamala JM, Dharmadasa T, et al. Detection of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: The optimal ultrasound scan time. *Muscle & Nerve.* 2017; 56 (6): 1068-71.

89. Johansson MT, Ellegaard HR, Tankisi H, Fuglsang-Frederiksen A, Qerama E. Fasciculations in nerve and muscle disorders – a prospective study of muscle ultrasound compared to electromyography. *Clinical Neurophysiology* 2017; 128 (11): 2250-7.
90. Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74 (8): 691-6.
91. Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, Verbeek P. Efficacy of quinine in treating muscle cramps: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Int J Clin Pract*. 2002; 56: 243-6.
92. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Drug products containing quinine; enforcement action dates. *Fed Reg*. 2006; 71: 75557-60.
93. Chan P, Huang TY, Chen YJ, Huang WP, Liu YC. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of vitamin B complex in the treatment of nocturnal leg cramps in elderly patients with hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1998; 38: 1151-4.
94. Connolly PS, Shirley EA, Wasson JH, Nierenberg DW. Treatment of nocturnal leg cramps: a crossover trial of quinine vs vitamin E. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 1877-80.
95. Young JB, Connolly MJ. Naftidrofuryl treatment for rest cramp. *Postgrad Med J*. 1993; 69: 624-6.
96. Frusso R, Zárate M, Augustovski F, Rubinstein A. Magnesium for the treatment of nocturnal leg cramps: a crossover randomized trial. *J Fam Pract*. 1999; 48: 868-71.
97. Roffe C, Sills S, Crome P, Jones P. Randomised, crossover, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med Sci Monit*. 2002; 8: 326-30.
98. Dahle L, Berg G, Hammar M, Hurtig M, Larsson L. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy induced leg cramps. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173: 175-80.
99. Voon WC, Sheu SH. Diltiazem for nocturnal leg cramps. *Age Ageing* 2001; 30: 91-2.
100. Baltodano N, Gallo BV, Weidler DJ. Verapamil vs quinine in recumbent nocturnal leg cramps in the elderly. *Arch Intern Med*. 1988; 148: 1969-70.
101. Kuwabara S, Misawa S, Tamura N, Kanai K, Hiraga A, Ogawara K, et al. The effects of mexiletine on excitability properties of human median motor axons. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116 (2): 284-9.
102. Araujo M, Orsini M, De Freitas M, Pereira J, Porto F, Machado S, et al. Another perspective on fasciculations: when is it not caused by the classic form of amyotrophic lateral sclerosis or progressive spinal atrophy? *Neurology International* 2014; 6: 5208.
103. Miller RG, Moore DH, Gelinas DF, Dronsky V, Mendoza M, Barohn RJ, et al. Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 843-8.
104. Serrao M, Rossi P, Cardinali P, Valente G, Parisi L, Pierelli F. Gabapentin treatment for muscle cramps: an open-label trial. *Clin Neuropharmacol*. 2000; 23: 45-9.
105. Bedlack RS, Pastula DM, Hawes J, Heydt D. Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008; 26: 1-6.
106. Obi T, Mizoguchi K, Matsuoka H, Takatsu M, Nishimura Y. Muscle cramp as the result of impaired GABA function-an electrophysiological and pharmacological observation. *Muscle Nerve*. 1993; 16: 1228-31.
107. Fat MJ, Kokokyi S, Katzberg HD. Neurologist practice patterns in treatment of muscle cramps in Canada. *J Foot Ankle Res*. 2013; 6: 2.
108. Prateepavanich P, Kupniratsaikul V, Charoensak T. The relationship between myofascial trigger points of gastrocnemius muscle and nocturnal calf cramps. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 451-9.
109. Miller KC, Mack GW, Knight KL, Hopkins J, Draper D, Fields P, et al. Reflex inhibition of electrically-induced muscle cramps in hypohydrated humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42: 953-61.
110. Brasic JR. Should people with nocturnal leg cramps drink tonic water and bitter lemon? *Psychol Rep*. 1999; 84: 355-67.