

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

O ENFERMEDAD DE WILLIS-EKBOM

Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas
del Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Neurología
y de la Sociedad Española de Sueño



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA



Sociedad
Española
de Sueño

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

O ENFERMEDAD DE WILLIS-EKBOM

Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas
del Grupo de Estudio de la **Sociedad Española de Neurología**
y de la **Sociedad Española de Sueño**

Advertencias

La medicina es un área en constante evolución. Se recomienda a los lectores que contrasten la información y analicen los últimos datos aportados por la industria fabricante de cada fármaco para comprobar sus indicaciones, dosis recomendadas, efectos secundarios y contraindicaciones. Los autores y editores no pueden asumir la completa responsabilidad por actos médicos que pudieran estar relacionados con los contenidos de esta obra.



Realización: LUZÁN 5, S. A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

© 2013, Sociedad Española de Neurología, Sociedad Española de Sueño
ISBN: 978-84-7989-786-4.

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del *copyright* se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

AUTORES	5
INTRODUCCIÓN	7
1. CONCEPTOS GENERALES Y CUADRO CLÍNICO	9
1.1. Historia, definición y epidemiología.....	11
1.2. Etiología y fisiopatología	16
1.3. Cuadro clínico y escalas clínicas específicas para la evaluación de la gravedad de los síntomas	23
2. DIAGNÓSTICO	27
2.1. Diagnóstico y diagnóstico diferencial.....	29
2.2. Movimientos periódicos de extremidades. Trastorno de movimientos periódicos de extremidades	37
3. TRATAMIENTO	43
3.1. Consideraciones preliminares.....	45
3.2. Agentes dopaminérgicos.....	52
3.3. Fármacos antiepilépticos.....	67
3.4. Opioides	73
3.5. Benzodiazepinas	75
3.6. Hierro.....	77
3.7. Otros tratamientos	79
3.8. Tratamientos no farmacológicos.....	80
4. SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS EN SITUACIONES ESPECIALES	81
4.1. Síndrome de piernas inquietas asociado a insuficiencia renal crónica avanzada	83
4.2. Síndrome de piernas inquietas durante el embarazo	87
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES	89
5.1. Recomendaciones	91
5.2. Manejo del fenómeno de aumento.....	95
BIBLIOGRAFÍA	99

AUTORES

Juan José Poza Aldea

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián

Gemma Sansa Fayos

Unidad Multidisciplinar de Trastornos del Sueño. Servicio de Neurología. Hospital Parc Taulí. Sabadell
Vocal del Grupo de Estudio de los Trastornos de la Vigilia y el Sueño de la SEN

Montserrat Pujol Sabaté

Unidad de Sueño. Hospital Santa María. Lleida
Vocal del Grupo de Estudio de los Trastornos de la Vigilia y el Sueño de la SEN

Francisco Javier Puertas Cuesta

Unidad de Sueño. Hospital Universitario de la Ribera. Alzira (Valencia)
Departament de Fisiologia. Universitat de València

Alex Iranzo de Riquer

Unidad Multidisciplinar de Trastornos del Sueño. Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Barcelona
Tesorero de la Sociedad Española del Sueño

Diego García Borreguero

Director del Instituto de Investigaciones del Sueño. Madrid
Presidente de la Sociedad Española del Sueño
Presidente del International Restless Legs Study Group

INTRODUCCIÓN

Aunque el síndrome de piernas inquietas (SPI) o enfermedad de Willis-Ekbom fue descrito de forma exhaustiva por primera vez en los años 40 del siglo pasado, ha sido en los últimos 20 años cuando ha recibido una mayor atención. Esta se ha debido a varios factores, entre los que, sin duda, su elevada prevalencia en la población general, así como en algunas poblaciones especiales, ha jugado un papel relevante. También han contribuido otros factores, como los importantes avances en la caracterización genética, el impulso general aportado por el auge de la medicina del sueño en el mundo desarrollado, o el posible factor de morbilidad que esta enfermedad supone para otras enfermedades como puedan ser las cardiovasculares o las metabólicas, sin desdeñar los importantes avances en el tratamiento. Como resultado de todo ello, en estos años ha aumentado notablemente el número de pacientes diagnosticados y tratados de SPI. A lo largo de la última década se ha producido un claro aumento de la sensibilización hacia esta enfermedad tanto por parte de la sociedad como por parte de la profesión médica. Se han formado asociaciones de pacientes afectados y se han aprobado por parte de las autoridades sanitarias varios fármacos para su tratamiento.

A finales de 2011 las dos sociedades españolas más interesadas en esta patología, la Sociedad Española de Sueño (SES) y la Sociedad Española de Neurología (SEN), decidieron crear un grupo de trabajo conjunto con la finalidad de establecer unas recomendaciones generales sobre el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad que sirvieran de referente en España. Se constituyó así un grupo de seis expertos (tres en representación de la SEN y otros tres en representación de la SES) que acordó realizar un análisis de todos los estudios publicados para el tratamiento de esta enfermedad, valorarlos y establecer un protocolo clínico adecuado.

Se pretendía con ello poner orden sobre la base de la evidencia científica conforme a criterios comúnmente aceptados por la comunidad científica internacional. La definición de medicina basada en la evidencia que aceptamos es la misma que en su día establecieron Sackett *et al.*¹

Hemos clasificado los estudios revisados en niveles de evidencia siguiendo las recomendaciones de la SEN para la elaboración de sus guías oficiales con alguna modificación para adaptarlos a esta patología. Estos niveles son:

- ▶ **Nivel I:** evidencia procedente de un ensayo clínico aleatorio o metanálisis con las siguientes características:
 - La población estudiada debe ser representativa (hemos consensuado que para ello es necesario un número mínimo de 60 pacientes estudiados).
 - Los objetivos deben estar claramente definidos.
 - Los criterios de inclusión y exclusión deben estar claramente establecidos.

- La valoración del resultado debe ser “ciega” respecto al tratamiento realizado.
- Debe existir una justificación adecuada de las pérdidas de pacientes (< 10 %).
- Las características basales relevantes deben ser equiparables en todos los grupos estudiados.
- ▶ **Nivel II:**
 - Ensayos clínicos aleatorios que no cumplen los criterios para ser clasificados como nivel de evidencia I (los estudios que incluyen menos de 60 pacientes quedarían encuadrados en este apartado).
 - Estudios prospectivos no aleatorios en poblaciones representativas (hemos consensuado que al menos deben incluir 60 pacientes), con grupo control, con valoración “ciega” del resultado y que cumplen los criterios señalados previamente.
- ▶ **Nivel III:** otros estudios con grupo control en los que la valoración del resultado es independiente del tratamiento recibido (hemos consensuado que al menos deben incluir 30 pacientes).
- ▶ **Nivel IV:**
 - Estudios sin grupo control o con grupo control, pero con menos de 30 pacientes.
 - Series de casos.
 - Opiniones de expertos.

Conviene aclarar que los niveles de evidencia evalúan la calidad de los estudios realizados con un fármaco y la rotundidad de las conclusiones que de ellos se derivan, pero no cuantifican la magnitud de su efecto.

Se podrá criticar que este tipo de revisiones basadas en la evidencia tiende a marginar a aquellos fármacos que, por falta de apoyo económico, no han podido ser estudiados adecuadamente. Y esta crítica no dejará de ser válida y por ello la asumimos como uno de los puntos débiles en la metodología empleada. En el caso del SPI, esta tendencia se observa de manera clara para los fármacos no dopaminérgicos. Pero también entendemos que los errores de tipo 1 (dar por eficaz un fármaco que no lo es) son siempre más graves que los de tipo 2 (dar por ineficaz un fármaco que lo es).

El grupo de trabajo, constituido en base a las dos sociedades, ofreció la posibilidad de colaborar a todos los patrocinadores que consideró que podrían tener interés en España. Una vez obtenido, funcionó con independencia y anonimato completo hasta el mismo momento de la presentación oficial de los resultados.

CONCEPTOS GENERALES Y CUADRO CLÍNICO



1.1. HISTORIA, DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

HISTORIA

El SPI se conoce desde el siglo XVII, cuando Thomas Willis, médico inglés que ha pasado a la historia por su descripción de las anastomosis arteriales de la base del cráneo conocidas como *polígono de Willis*, describió los primeros casos². En aquella época gran parte de la actividad terapéutica de los médicos se resumía en la práctica de sangrías, por lo que no sería de extrañar que aparecieran nuevos pacientes con SPI inducidos por ferropenia. Willis también se dio cuenta de que los pacientes respondían al láudano, una solución medicinal a base de vino y opio. A pesar de su fama, la descripción de Willis quedó olvidada por la medicina durante casi 200 años. Sin embargo, los enfermos continuaron padeciéndolo y algunos literatos de los siglos XVIII y XIX nos dejaron en sus obras descripciones más o menos claras de este cuadro^{3,4}.

En el siglo XIX Wittmaack lo llamó *anxietas tibiaram*, resaltando la frecuente asociación entre este síndrome y un cuadro ansioso-depresivo. Por este motivo lo clasificó como una forma de “neurastenia”.

En 1945, el médico sueco Karl-Axel Ekbom publicó una serie de casos y acuñó el término *restless legs*, con el que se conoce el síndrome en la literatura internacional⁵. Ekbom ya apreció que un porcentaje importante de sus pacientes presentaban además ferropenia. Como reconocimiento a la labor de este autor el SPI ha recibido también el nombre de *síndrome de Ekbom*, aunque últimamente el International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) ha adoptado el término de *enfermedad de Willis-Ekbom* en reconocimiento conjunto a la descripción inicial del médico inglés. Otro médico sueco, Nils Brage Nordlander, contemporáneo de Ekbom, demostró que 21 de sus 22 pacientes podían mejorar de sus síntomas aportando hierro por vía intravenosa.

Los estudios neurofisiológicos realizados por Symonds en los años 50⁶ y por Lugaresi y Coccagna en los 60 llevaron a la descripción de las características de los movimientos periódicos de piernas durante el sueño, que con frecuencia se asocian al SPI⁷.

Sin embargo, el auge en el conocimiento de este síndrome no se produjo hasta finales de los 80 y principios de los 90, cuando la American Academy of Sleep Medicine

lo incluyó en su International Classification of Sleep Disorders y se descubrió la utilidad de los agentes dopaminérgicos para controlarlo⁸. Posteriormente, ya en 1995, el IRLSSG estableció los primeros criterios diagnósticos⁹, que, tras la revisión realizada en el año 2003, son los que se utilizan en la actualidad¹⁰.

Así pues, no nos encontramos ante una nueva entidad surgida de la nada recientemente, sino que es un trastorno descrito hace mucho tiempo, pero incomprensiblemente olvidado e ignorado por la medicina hasta fechas relativamente recientes. Esperamos que esta guía contribuya a mejorar el conocimiento y a saldar, en parte, la deuda que la medicina tiene con este síndrome y sus pacientes, muchas veces ignorados, otros tachados de histéricos e incluso rechazados como un invento comercial de los médicos y las compañías farmacéuticas¹¹.

DEFINICIÓN

El SPI es un trastorno sensitivo y motor que se define en base a cuatro criterios diagnósticos mayores¹⁰ (tablas I y II):

- ▶ Necesidad imperiosa de mover las piernas, generalmente acompañada o causada por una sensación desagradable, de dolor o malestar en las piernas.
- ▶ Los síntomas aparecen y se agravan en situaciones de inactividad, como estando sentado o tumbado.
- ▶ Los síntomas desaparecen o mejoran sustancialmente con el movimiento o el estiramiento de las piernas, al menos mientras dura la actividad, aunque pueden reaparecer inmediatamente al cesar el movimiento.

Tabla I. Criterios diagnósticos del síndrome de piernas inquietas

- Necesidad imperiosa de mover las piernas con sensación de dolor o malestar
- Los síntomas aparecen y se agravan con la inactividad, sentado o tumbado
- Los síntomas desaparecen o mejoran con el movimiento
- Ritmo circadiano, de predominio al atardecer y anochecer

Tabla II. Criterios de apoyo al diagnóstico del síndrome de piernas inquietas

- Trastorno de sueño
- Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño
- Movimientos involuntarios de las piernas durante la vigilia
- Exploración neurológica normal
- Antecedentes familiares

- ▶ Existencia de un claro ritmo circadiano, apareciendo o empeorando los síntomas por la tarde y especialmente al anochecer.

La presencia de estos cuatro criterios simultáneamente es necesaria para hacer el diagnóstico. Sin embargo, son poco específicos y no todos los pacientes que cumplen estos criterios tienen un SPI¹².

También existen unos criterios de apoyo diagnóstico¹⁰:

- ▶ Trastorno del sueño.
- ▶ Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño.
- ▶ Movimientos involuntarios de las piernas durante la vigilia.
- ▶ Exploración neurológica normal.
- ▶ Historia familiar.

La necesidad imperiosa de mover las piernas se parece a una compulsión, a la sensación que precede a un tic. El paciente puede controlarla durante un tiempo, pero cuanto más está sin moverse mayor es la urgencia de hacerlo, mientras que al mover las piernas nota un alivio pasajero que pronto se sustituye por las ganas de moverse de nuevo. Algunos pacientes cuentan que si se fuerzan a no mover las piernas acaban teniendo pequeñas sacudidas involuntarias en los pies, especialmente cuando se adormecen. Esta necesidad de mover las piernas viene motivada por la búsqueda de alivio de una sensación desagradable que el paciente siente como algo profundo, en el interior de sus piernas y que en general les cuesta definir. Algunos hablan de quemazón, otros de burbujeo, tirantez, presión (“como si me estiraran o me apretaran los huesos o los tendones”), algunos lo llaman dolor, otros simplemente nerviosismo, inquietud o desasosiego.

Estas sensaciones aparecen cuando el enfermo está en reposo, sentado o tumbado, y mejoran con el movimiento. Al cabo de un periodo de tiempo variable después de sentarse, generalmente unos minutos, pero a veces hasta media hora, el paciente comienza a sentir estas sensaciones. Para aliviarse estira las piernas, las frota, las moja con agua fría (o más raramente con agua caliente), hasta que acaba levantándose y andando. La marcha provoca un alivio muy importante y casi inmediato de la sintomatología, pero si el paciente se vuelve a sentar o tumbar, esta reaparece.

El trastorno tiene un claro ritmo circadiano, al menos en las etapas iniciales, y los pacientes cuentan que estas sensaciones solo las tienen después de cenar o al acostarse. Si se les insiste, muchos pacientes reconocen tenerlas también por la tarde, después de comer, pero en general con mucha menor intensidad y con una latencia más larga entre el momento en que se sientan y el momento en el que aparecen. En general el peor momento suele ser cuando se acuestan por la noche con intención de dormir. Las noches de mayor intensidad sintomática (no son todas iguales)

se ven obligados a estirar las piernas, patalean, se levantan y caminan un poco, sin poder dormir a pesar de que se encuentren muy cansados y con sueño. Entre las 3 y las 5 de la mañana las sensaciones se empiezan a aliviar y ya agotados se duermen. Por la mañana, al despertarse, generalmente no tienen estas sensaciones y, si sus obligaciones se lo permiten, pueden quedarse en la cama sin molestias.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde los primeros trabajos de Ekblom, el SPI ya se configuró como una patología extraordinariamente frecuente, con una prevalencia de entre el 1 y el 5 %, lo que se confirmó en algunos estudios epidemiológicos realizados en los años 60 del siglo XX. Sin embargo, la falta de criterios uniformes de diagnóstico dificultaba la comparación de las series estudiadas. El panorama cambió tras el establecimiento de los criterios establecidos por el IRLSSG en 1995. Varios estudios poblacionales amplios realizados en Europa, Canadá y Estados Unidos usando estos criterios encontraron cifras de prevalencia aún mayores, que normalmente oscilaban entre el 5 y el 15 % de la población. No obstante, la adopción de los criterios revisados de 2003, más restrictivos que los de 1995, dio cifras algo más reducidas, entre el 4 y el 10 %, probablemente más acordes con la realidad, al disminuir la tasa de falsos positivos¹³.

A pesar de que la concordancia relativa en las cifras de todos estos estudios realizados en muestras poblacionales muy grandes les da un margen de credibilidad, conviene hacer ciertas matizaciones. Los estudios iniciales se basaron en cuestionarios pasados por teléfono o en entrevista directa que señalan como paciente de SPI a todo individuo que cumple los cuatro criterios mayores. Pero como se ha indicado al hablar de la definición, los criterios son sensibles pero no demasiado específicos. Un estudio realizado en 2010 en seis países europeos (Dinamarca, Alemania, Holanda, Irlanda, España y Reino Unido), llevado a cabo en dos fases (una primera de selección mediante entrevista telefónica y una segunda en la que se realizó una evaluación de los individuos preseleccionados en la primera fase por parte de un médico con experiencia en el diagnóstico de SPI¹⁴), mostró que si bien un 7,6 % cumplían los criterios diagnósticos en la entrevista telefónica, cuando estas personas eran entrevistadas cara a cara por un experto, solo aproximadamente la mitad sufrían realmente de un SPI, mientras que el resto sufrían otros trastornos que pueden simular un SPI y cumplir los criterios diagnósticos, pero que no son realmente un SPI. La prevalencia obtenida en este estudio fue de un 4,4 %, que probablemente es una cifra más ajustada a la realidad de los casos con relevancia clínica que la indicada en los estudios realizados solo mediante cuestionarios¹⁵.

Una de las características del SPI es su gran variabilidad clínica. Muchos pacientes con SPI tienen formas muy leves y con escasa repercusión en sus vidas, de manera que no precisan acudir al médico para buscar alivio de sus síntomas. La prevalencia de SPI

clínicamente relevante, considerado como tal el que produce síntomas dos o más días por semana con una intensidad tal que suponen un impacto moderado o importante en la calidad de vida del paciente, es de aproximadamente un 3 % de la población. Solo aproximadamente un 15 % de los pacientes con SPI solicitan un tratamiento farmacológico a largo plazo, aunque esto puede cambiar si se confirma que el SPI puede ser un factor de riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares. Con todo, esta cifra tampoco es nada desdeñable, pues supone alrededor de un 1-2 % de la población adulta.

Parece que existen diferencias raciales y los estudios realizados en etnias distintas de la caucásica dan cifras de prevalencia menores. En países asiáticos, la mayoría de los estudios obtienen cifras que oscilan entre el 1 y el 4 % de la población general¹⁶⁻¹⁸, aunque otros encuentran cifras similares a las de la población occidental^{19,20}. Un estudio realizado en África encontró una prevalencia llamativamente baja (0,014 %) pero los importantes problemas metodológicos que presenta pueden hacer dudar de este dato²¹. En los estudios que analizan la prevalencia en distintas etnias que habitan en el mismo lugar se observa una menor frecuencia en poblaciones turcas, afroamericanas o latinoamericanas que en las caucásicas. Estas diferencias étnicas tampoco son sorprendentes, dada la importancia de los factores genéticos en la aparición de este síndrome.

El SPI puede presentarse a cualquier edad, pero la prevalencia es mayor en edades avanzadas. En los niños su diagnóstico puede ser difícil y con frecuencia son diagnosticados de otros problemas, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). En todos los segmentos de edad la prevalencia en mujeres es mayor que en varones²².

El SPI es especialmente frecuente en situaciones que inducen déficit de hierro o alteración de su metabolismo, como el embarazo o la insuficiencia renal crónica avanzada. Aproximadamente un 11-30 % de las mujeres que no presentaban síntomas antes del embarazo presentan un SPI a lo largo del mismo, especialmente en el tercer trimestre^{23,24}.

A pesar de la gran cantidad de enfermos que suponen estas cifras y los esfuerzos de difusión realizados en la última década, aún hoy es una enfermedad poco conocida e infradiagnosticada. Esta situación debe ser corregida, pues es un trastorno que puede afectar notablemente la calidad de vida de los pacientes y que puede tener consecuencias graves sobre su salud a largo plazo, que se puede diagnosticar de forma sencilla aplicando unos criterios clínicos y que tiene un tratamiento eficaz en muchas ocasiones, suponiendo un beneficio notable para el enfermo.

1.2. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista etiológico, clásicamente se distingue un SPI idiopático de las formas secundarias a diversas patologías. Las formas idiopáticas serían las más frecuentes, tendrían un mayor componente genético y desde el punto de vista clínico se caracterizarían por un inicio más precoz, en torno a los 20 años de edad. Las formas secundarias estarían relacionadas con un proceso causal y se resolverían al solucionarlo. Sin embargo, como veremos a continuación, esta diferenciación no es tan clara.

Síndrome de piernas inquietas idiopático. Factores genéticos

Aproximadamente un 65 % de los pacientes con SPI idiopático tienen antecedentes familiares y la concordancia entre gemelos monocigóticos es mayor de un 80 %, lo que refleja la importancia de los factores genéticos en la etiología de este cuadro²⁵. En algunas familias puede incluso establecerse un claro patrón de herencia autosómica dominante. Los estudios de ligamiento realizados en estas familias grandes con un claro patrón de herencia han localizado ocho *loci* diferentes relacionados con la enfermedad, pero no se ha identificado ningún gen cuya mutación pueda provocarla.

Más fructíferos han resultado los estudios poblacionales. Mediante técnicas de barrido genómico, que buscan polimorfismos, es decir, variantes genéticas no necesariamente patológicas pero que pueden inducir cambios en la expresión o la actividad de un gen, se han identificado variantes en cuatro genes (*MEIS1*, *BTBD9*, *MAP2K5-LBXCOR1* y *PTPRD*) que suponen un aumento de riesgo de sufrir este síndrome^{26,27} (tabla III). Estos cuatro genes tienen en común ser genes reguladores que modifican la actividad de otros genes, algunos de ellos relacionados con el metabolismo y el transporte de hierro. Tener las variantes polimórficas de riesgo no supone que obligatoriamente se vaya a padecer la enfermedad, sino que la posibilidad de padecerla se multiplica por un factor de 1,3 a 4²⁸.

Tabla III. Factores genéticos. Polimorfismos en cuatro genes

• *MEIS1*

• *BTBD9*

• *MAP2K5-LBXCOR1*

• *PTPRD*

Así pues, nos encontramos ante una enfermedad de naturaleza poligénica, en cuya aparición se encuentran implicados diversos genes (cuatro conocidos y probablemente muchos más que aún no conocemos) con polimorfismos que protegen o facilitan la aparición de la enfermedad, lo que ocurrirá como resultado de la suma de los efectos de todas estas variantes.

Síndrome de piernas inquietas secundario. ¿Existe realmente?

Cuando se hace una revisión bibliográfica de la etiología del SPI sorprende la gran cantidad y diversidad de trastornos que se asocian con un incremento en la posibilidad de sufrir este síndrome. En estos casos se sugiere que el SPI puede ser secundario a estos trastornos. Si los miramos detenidamente, podemos distinguir dos grandes grupos:

- ▶ Circunstancias que se asocian a una alteración en la disponibilidad de hierro, como pueden ser la ferropenia, el embarazo o la insuficiencia renal, o que causan un bloqueo dopaminérgico.
- ▶ Procesos que pueden ocasionar dolor en las piernas, bien neuropático, como las polineuropatías, especialmente la diabética, mielopatías o esclerosis múltiple, bien de otro tipo, como la artritis reumatoide o la fibromialgia.

La relación con el SPI es diferente en cada uno de los supuestos.

Circunstancias asociadas a la alteración del metabolismo férrico o que causan bloqueo dopaminérgico

Ya se ha comentado que los factores genéticos son importantes en la aparición del SPI y que una predisposición genética constituye el terreno abonado para que florezca la sintomatología. Por otro lado, sabemos que existe una relación entre ferropenia y SPI pues la prevalencia de la enfermedad alcanza un 30 % entre los individuos con ferropenia y la intensidad de los síntomas se correlaciona con el grado de déficit férrico²⁹. Podemos deducir que en individuos genéticamente predisuestos, circunstancias ambientales que supongan un déficit de hierro, como una pérdida de sangre por cirugía, hemorragias crónicas, donaciones frecuentes de sangre o menstruaciones abundantes, o un consumo excesivo, como el embarazo, pueden desenmascarar o agravar un SPI hasta entonces latente o asintomático. Una vez corregido este déficit férrico, el SPI puede mejorar y volver a la situación previa, lo que no excluye que se pueda manifestar más adelante, quizá esta vez ya sin un precipitante.

Esta relación ha sido bien estudiada en el embarazo. Aproximadamente una de cada 4-5 mujeres experimenta síntomas de SPI durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre. En general esta sintomatología desaparece poco después del parto, pero algo más de la mitad de las mujeres la vuelven a sufrir en embarazos subsi-

guientes. En un estudio de seguimiento, un 56 % de las mujeres que presentaron un SPI durante el embarazo y que quedaron asintomáticas tras el parto, al cabo de 7 años sufrían un SPI idiopático ya de forma crónica³⁰.

La misma observación es frecuente con otras circunstancias que cursan con déficit de hierro o al utilizar fármacos de acción antidopaminérgica (como la metoclopramida o los neurolépticos). Así, al entrevistar a pacientes con SPI no es raro que comenten que sufrieron síntomas tras una cirugía o al realizar algún tratamiento, que mejoraron al recuperarse o suspender el fármaco y que posteriormente desarrollaron el SPI pero ya sin desencadenante. Por tanto, en este supuesto, más que SPI secundario a ferropenia o fármacos, en rigor deberíamos hablar de SPI desenmascarado o agravado por ferropenia o fármacos. En este sentido se ha descrito la asociación del SPI con fármacos antidepresivos, antihistamínicos, el alcohol, la nicotina y la cafeína, pero el diseño de estos estudios no es lo suficientemente sólido como para apoyar esta asociación causal.

Síndrome de piernas inquietas y dolor crónico

Muchos estudios poblacionales muestran una asociación entre procesos dolorosos crónicos y el SPI, diagnosticado en base a que los pacientes cumplan los cuatro criterios diagnósticos mayores^{31,32}. Pero ¿realmente todos estos pacientes con procesos dolorosos en las piernas que cumplen los criterios mayores de SPI sufren un SPI genuino?

Como ya hemos comentado, los criterios diagnósticos de SPI son sensibles pero no demasiado específicos³³. Además, el dolor, neuropático o no, presenta una cierta tendencia a acentuarse en situaciones de inactividad y tiene también un ritmo circadiano, tendiendo a empeorar al final del día³⁴.

Cuando se han comparado pacientes con SPI idiopático con pacientes con SPI asociado a diabetes se observa que estos últimos presentan las alteraciones sensitivas clínicas y cuantificadas mediante pruebas computarizadas (QST, *Quantitative Sensory Testing*) propias de la neuropatía de fibra fina, atrofia de las terminaciones nerviosas cutáneas, como es de esperar en las neuropatías de fibra fina, y responden mejor a los fármacos neuromodulares como la gabapentina, eficaces para tratar el dolor neuropático, que a los agonistas dopaminérgicos. Al contrario, los pacientes con SPI idiopático muestran un patrón de alteración sensitiva en el QST sugestivo de disfunción en sistema nervioso central, no tienen atrofia de terminaciones nerviosas cutáneas y responden mucho mejor a agonistas dopaminérgicos que a neuromoduladores^{35,36}. Así pues, parece que ambas entidades son completamente diferentes y que, en realidad, para evitar confusiones, más que decir que la diabetes puede provocar un SPI secundario deberíamos decir que la neuropatía asociada a diabetes puede cursar con un cuadro clínico diferente al SPI que cumple los criterios de SPI, que lo debemos tener en cuenta para hacer un correcto diagnóstico diferencial, pero

que no es un SPI genuino. No obstante, dada la prevalencia de ambas enfermedades, tampoco es excepcional que coexistan en un mismo paciente.

La matización de los criterios nos puede ayudar a diferenciar un SPI genuino de una neuropatía que remeda un SPI. En el primero, la sensación molesta que obliga a mover las piernas es profunda, "en las venas o los tendones" como dicen muchas veces los pacientes, y localizada sobre todo entre la rodilla y el tobillo, mientras que en la neuropatía es más superficial o cutánea, con hipersensibilidad al roce y más localizada en los pies y tobillos en la clásica distribución "en calcetín"³⁷.

La relación entre insuficiencia renal y SPI es diferente. Es cierto que la insuficiencia renal puede producir neuropatía, pero esta se correlaciona poco con el SPI. La insuficiencia renal avanzada provoca una disminución de la absorción de hierro, y el aporte de hierro por vía intravenosa corrige tanto el déficit de hierro como el SPI en los pacientes con insuficiencia renal avanzada que lo presentan. Por otro lado, el trasplante renal, que mejora el SPI en los pacientes con insuficiencia renal avanzada que lo sufren, no modifica la lesión axonal ya establecida pero sí corrige la alteración en la absorción de hierro. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal sí tienen un mayor riesgo de sufrir un SPI genuino desenmascarado o agravado por la alteración en el metabolismo de hierro que asocia³⁸.

También se ha achacado a la artritis reumatoide la capacidad de inducir un SPI secundario, pues la frecuencia de sujetos que cumplen criterios mayores de SPI en la población de enfermos con artritis reumatoide es mayor que en la población general. Sin embargo, esta frecuencia es similar en los pacientes con artritis reumatoide y con osteoartritis degenerativa y, además, en estos pacientes la sintomatología de SPI es más intensa cuando el proceso articular está más activo y mejora cuando la inflamación articular está mejor controlada³⁹. Así pues, nuevamente nos encontraríamos ante una situación en que los síntomas de la artritis reumatoide remedan al SPI.

En definitiva, consideramos que el SPI genuino, quizá mejor deberíamos decir la enfermedad de las piernas inquietas o de Willis-Ekbom, es una entidad en cuya etiología influyen poderosamente factores genéticos múltiples que regulan el transporte de hierro y el metabolismo dopaminérgico, a los que se pueden sumar factores ambientales que pueden alterar la disponibilidad de hierro o la actividad dopaminérgica. Si la carga genética es suficiente, podrá manifestarse de forma espontánea, sin necesidad de precipitantes, a una edad más precoz cuanto mayor sea esta carga. Los individuos con menor carga genética solo sufrirán síntomas cuando se asocien estos factores ambientales o cuando alcancen una cierta edad, que en sí ya supone una disfunción metabólica. Por último, al estudiar a un paciente con dolor o molestias en las piernas que cumple los criterios de SPI, habrá que tener en cuenta que procesos dolorosos como las neuropatías de fibra fina, las alteraciones medulares, la enfermedad de Parkinson, la fibromialgia o las alteraciones articulares, pueden remedar un

SPI, pero en estos casos el proceso va a evolucionar como la enfermedad de base y el tratamiento debe ser el indicado para esta, mientras que obtendremos escaso beneficio con el tratamiento específico de SPI.

FISIOPATOLOGÍA

Por qué se produce el síndrome de piernas inquietas (fig. 1)

Desde los trabajos de Ekbom sabemos que el SPI tiene relación con una alteración del metabolismo del hierro. Posteriormente, la observación de que los síntomas responden a levodopa y de que el cuadro se puede desencadenar o agravar por fármacos antidopaminérgicos, llevó a la conclusión de que en la fisiopatología de este cuadro también influye una disfunción dopaminérgica. Hierro y dopamina están relacionados, pues el hierro actúa como cofactor de la tirosina-hidroxilasa, que es la enzima limitante de la síntesis de dopamina. Además, esta enzima es menos activa en las últimas horas del día y el déficit de hierro altera aún más su funcionamiento en las horas de oscuridad, lo que podría tener relación con el ritmo circadiano que sigue este síndrome⁴⁰. Por otro lado, en modelos animales se ha observado que el déficit de hierro se asocia a una disminución en la expresión de receptores dopaminérgicos D2 y del transportador estriatal presináptico de dopamina.

El SPI deriva de una disfunción del sistema nervioso central. Solo los antagonistas dopaminérgicos que cruzan la barrera hematoencefálica, como la metoclopramida o los neurolepticos, son capaces de inducir un SPI, mientras que la domperidona, que solo

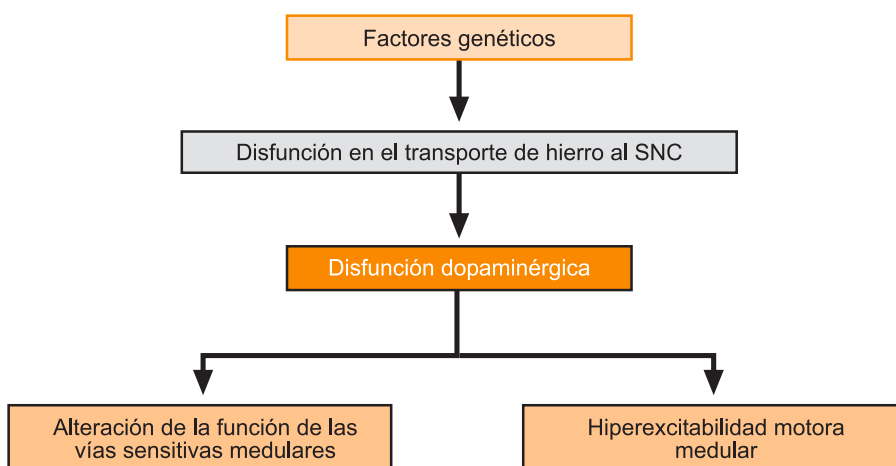


Figura 1. Fisiopatología del síndrome de piernas inquietas.

tiene efecto periférico, no modifica este síndrome. La dopamina es un neurotransmisor de amplia difusión en el sistema nervioso central. La vía dopaminérgica más conocida es la nigroestriatal, que es la que se ve afectada en la enfermedad de Parkinson. Estudios iniciales mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) no encontraron alteraciones en esta vía en los pacientes con SPI^{41,42}, pero en otros estudios sí se ha detectado un déficit⁴³ o un incremento⁴⁴ de transportador de dopamina, y en un estudio autopsico se encontró una menor densidad de receptores D2 en putamen en pacientes con SPI⁴⁵.

La vía dopaminérgica mesolímbica, relacionada con trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, tampoco parecía inicialmente relacionarse con el SPI, pero un estudio reciente ha detectado un déficit de receptores D2/D3 en esta vía que se correlaciona con la intensidad de los síntomas y predice la respuesta a fármacos dopaminérgicos⁴⁶.

Finalmente, se observó que la destrucción del tracto dopaminérgico diencefaloespinal (que nace en el área A11 hipotalámica y termina en las astas anteriores y posteriores de la médula espinal), así como la inyección de agentes antidopaminérgicos en esta área en ratones, inducía la aparición de movimientos periódicos y un comportamiento hiperlocomotivo que remeda a lo que ocurre en el SPI en humanos⁴⁷. Esta vía controla la función sensitiva medular y tiene importantes conexiones con el núcleo supraquiasmático hipotalámico, donde se encuentra el reloj biológico y se controla el ritmo circadiano, lo que podría tener relación con la oscilación de los síntomas de esta enfermedad a lo largo del día. Además, los axones de este sistema llegan a la médula espinal, donde hay receptores dopaminérgicos, especialmente en los segmentos lumbares. Por tanto, parece una buena candidata para relacionarla con la patogenia del SPI. No obstante, en un estudio necropsico no se han encontrado alteraciones en las neuronas dopaminérgicas de esta región⁴⁸, pero no se puede descartar que exista una disfunción de estas neuronas aunque no se produzca su muerte.

Los individuos con ferropenia pueden sufrir un SPI que se corrige al normalizar los niveles de hierro y, sobre todo, de ferritina. En general, en cualquier circunstancia que suponga una menor disponibilidad de hierro, como ocurre en el embarazo o la insuficiencia renal crónica, la posibilidad de sufrir un SPI es mayor de lo esperable en la población general y el aporte de hierro corrige o mejora los síntomas de SPI. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con SPI tienen niveles de ferritina normales, o incluso excepcionalmente elevados. Lo que ocurre es que la aparición de este cuadro no depende de los niveles de hierro en sangre, sino de su disponibilidad en el sistema nervioso central. Mediante estudios neuropatológicos con sonografía transcraneal y con resonancia magnética (RM) se ha apreciado una disminución de hierro en sustancia negra y estriado, así como una baja expresión de receptores de transferrina en estos pacientes, incluso en aquellos con niveles de hierro y ferritina normales en sangre. Esto sugiere que en el SPI habría un problema en el transporte de hierro hacia el sistema nervioso central⁴⁹.

En definitiva, todo parece indicar que en el SPI habría una disfunción en el transporte de hierro al sistema nervioso central provocada por la coexistencia de múltiples factores genéticos que disminuyen la eficacia de este transporte. Si se produce un déficit de hierro en sangre, el transporte hacia el sistema nervioso central, ya de por sí poco eficiente, resulta aún menos eficaz. Pero incluso cuando los niveles de hierro en sangre son normales, los individuos con la suficiente carga genética no consiguen alcanzar unos niveles neuronales óptimos de hierro cerebrales. El déficit de hierro neuronal ocasionaría una disfunción dopaminérgica en el área A11 que tendría como resultado una disfunción de las vías sensitivas medulares y una hiperexcitabilidad de la vía motora que lleva a la génesis de la actividad motora periódica típica del SPI.

Una enfermedad nocturna o una enfermedad con ritmo circadiano

Uno de los rasgos más llamativos del SPI es la distribución horaria de los síntomas, con una aparición o agravamiento al final del día. Hay evidencia de que esta oscilación responde a un auténtico ritmo circadiano de la enfermedad, pues la intensidad de los síntomas se correlaciona negativamente con la curva de temperatura corporal, y en los pacientes con trabajo a turnos o que hacen viajes transoceánicos, el patrón sintomático sigue el ritmo circadiano, de manera que se desplaza a la hora a la que al individuo le tocaría dormir aunque no duerma y se va ajustando paulatinamente a medida que el individuo se adapta al nuevo ritmo⁵⁰.

Presentar una oscilación circadiana no quiere decir que debemos considerar a esta como una enfermedad nocturna. Esta matización no es solo académica, sino que tiene un interés práctico indudable. Aunque es evidente que los síntomas son mucho más marcados al final del día, los pacientes tienen también con frecuencia brotes sintomáticos a horas más tempranas⁵¹. No es raro que los pacientes refieran síntomas después de comer o a lo largo de la tarde. Pero, en general, a estas horas son más soportables y la latencia desde el momento en que se sientan o tumban hasta que aparecen es más larga. Sin embargo, el predominio sintomático a partir de las 20-21 horas lleva a que habitualmente las medidas terapéuticas se centren en este periodo de tiempo. Así se puede conseguir un control del cuadro a corto plazo, pero quizá haya repercusiones negativas más tarde. El sistema dopaminérgico tiene una actividad tónica y en otras enfermedades con disfunción dopaminérgica como la enfermedad de Parkinson (bien es cierto que con una fisiopatología muy diferente a la del SPI), la administración dopaminérgica pulsátil se asocia a complicaciones a largo plazo. No sabemos si pasa lo mismo en el SPI, pues en este caso hay disfunción dopaminérgica y no neurodegeneración progresiva como ocurre en la enfermedad de Parkinson, pero sí se ha descrito una complicación del tratamiento dopaminérgico a largo plazo, el "fenómeno de aumento", que se relaciona con la duración de la vida media de los fármacos dopaminérgicos. Así pues, no debemos olvidar que esta es una enfermedad de todo el día con una oscilación circadiana de la sintomatología.

1.3. CUADRO CLÍNICO Y ESCALAS ESPECÍFICAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS

CUADRO CLÍNICO

Como hemos indicado en la definición, el SPI es un trastorno sensitivo y motor en el que el componente sensitivo es fundamental y generalmente el que motiva la consulta. Los pacientes refieren un malestar que les cuesta definir, que unos llaman quemazón, otros tirantez, presión, cosquilleo, hormigueo, burbujeo, dolor, etc. Otros lo califican simplemente de nerviosismo, desasosiego o inquietud. Se localiza preferentemente en las piernas, entre la rodilla y el tobillo, aparece cuando están sentados o tumbados y les impide parar quietos. Para intentar paliar esta molestia estiran las piernas, se frotan una contra la otra, las mueven y finalmente se tienen que levantar y andar, con lo que consiguen aliviar el cuadro, aunque si se vuelven a sentar o tumbar, en poco tiempo reaparece. Si intentan aguantar sin moverse, muchos notan pequeñas sacudidas semivoluntarias de las piernas o los pies.

De forma característica esta sintomatología aparece con más intensidad al final del día, cuando se sientan a cenar o después de la cena, y sobre todo cuando se acuestan. Entonces es cuando la situación puede alcanzar tintes dramáticos, pues el paciente se cae de sueño pero no se puede dormir porque la molestia de las piernas se lo impide y le obliga a moverlas, las saca de la cama buscando frescor y finalmente se tiene que levantar, ir al baño, recorrer el pasillo de arriba a abajo o hacer estiramientos y movimientos de marcha en el sitio. Algunos tienen una bicicleta estática en la habitación. Esta situación puede mantenerse hasta las 3, las 4, las 5 de la mañana, cuando finalmente la oscilación circadiana permite una disminución de la intensidad y el paciente consigue dormir. Y si consigue conciliar el sueño antes, seguirá pateando y moviendo las piernas periódicamente incluso dormido. Por la mañana, al despertarse, habitualmente no tiene síntomas, pero, aunque le gustaría, normalmente no se puede quedar en la cama, por lo que queda privado de sueño. Afortunadamente, en muchos pacientes la intensidad de los síntomas es variable y no todas las noches el cuadro es tan molesto.

Con lo dicho resulta evidente que se va a producir un impacto importante en el patrón de sueño, con un aumento de la latencia y una disminución de la eficacia de mismo por la frecuencia de despertares. Sin embargo, curiosamente, los pacientes no suelen referir somnolencia diurna importante, salvo que las horas dormidas por la noche han sido muy pocas. Las consecuencias de la alteración de la calidad del

sueño son comunes a otras patologías en las que la calidad del sueño es mala, como el síndrome de apneas durante el sueño, con cefaleas al despertar, ansiedad, aislamiento social, disminución de la libido y depresión. Además, diversos estudios epidemiológicos encuentran una mayor frecuencia de obesidad, hipertensión arterial y de mortalidad cardiovascular en pacientes con SPI, que podría estar relacionada con la disregulación hormonal y la alteración del ritmo circadiano de la tensión arterial que origina la fragmentación y mala calidad del sueño. Además, se ha observado que cada movimiento periódico induce una elevación transitoria de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca.

Generalmente los síntomas se localizan en ambas piernas, aunque puede ser asimétricos y, muy raramente, unilaterales. En casos graves también se afectan otras partes del cuerpo, como los brazos y, más raramente, el vientre o la cara. Excepcionalmente se localizan exclusivamente en otras regiones, como genitales o abdomen, sin afectar a las piernas⁵².

Aunque la enfermedad tiene un ritmo circadiano evidente, no es raro que los pacientes tengan síntomas diurnos, especialmente a partir del mediodía. A estas horas la intensidad de los síntomas suele ser menor y la latencia entre el momento en que el paciente se sienta y la aparición de las molestias es más larga.

La enfermedad suele tener un curso progresivo pero oscilante. Al inicio los síntomas aparecen a temporadas, con periodos de varios meses de duración muy poco sintomáticos. Pero poco a poco el trastorno tiende a hacerse más continuo y de mayor intensidad, aunque hay pacientes que siguen presentando periodos libres de síntomas o escasamente sintomáticos durante toda su vida.

ESCALAS CLÍNICAS ESPECÍFICAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS

Escala IRLS (tabla IV)

La escala IRLS mide los síntomas subjetivos del SPI⁵³. Fue desarrollada por un grupo internacional de expertos a finales de los años 90 y ha sido validada en un estudio multicéntrico internacional de gran escala. Es una medida válida de la intensidad de los síntomas de SPI tanto en aquellos sujetos con el diagnóstico clínico ya establecido como en los que acuden por primera vez a consulta. La IRLS presenta una elevada consistencia interna, fiabilidad interevaluador y fiabilidad test-retest durante un periodo de 1 a 4 semanas, así como una elevada validez concurrente. Ha mostrado una adecuada correlación con otras escalas de medida de gravedad generalmente aceptadas (aunque menos específicas para el SPI), como es la llamada Impresión Clínica Global (CGI). Por otro lado, la IRLS discrimina fácilmente entre grupos de pacientes y controles.

Tabla IV. Escala IRLS

1. Intensidad de las molestias en miembros inferiores y superiores
 2. Necesidad de movimiento
 3. Mejoría con el movimiento
 4. Trastorno de sueño por SPI
 5. Fatiga y somnolencia diurna por SPI
 6. Valoración global del SPI
 7. Frecuencia de los síntomas
 8. Duración de los síntomas en un día
 9. Impacto de los síntomas sobre las actividades diurnas
 10. Impacto de los síntomas sobre el estado de ánimo
-

Consta de diez apartados puntuables cada uno de ellos en una escala de 0 a 4, que reflejan los siguientes aspectos:

1. Intensidad de las molestias en miembros inferiores y superiores.
2. Necesidad de movimiento.
3. Mejoría con el movimiento.
4. Trastornos del sueño por SPI.
5. Fatiga y somnolencia diurna debido al SPI.
6. Valoración global del SPI.
7. Frecuencia de síntomas.
8. Duración de los síntomas a lo largo de un día habitual.
9. Impacto de los síntomas sobre las actividades diurnas (familia, tareas domésticas, trabajo, etc.).
10. Impacto de los síntomas sobre el estado de ánimo.

Mediante la suma de estos apartados se obtiene una puntuación total con un valor que oscila entre 0 y 40. Los sujetos cuya puntuación total es 0 no presentan SPI, entre 1 a 10 sufren un SPI leve, de 11 a 20 presentan un SPI moderado, entre 21 y 30 padecen un SPI intenso y de 31 a 40 un SPI muy intenso. Habitualmente, los ensayos clínicos que prueban la eficacia de medicamentos incluyen pacientes con una puntuación superior a 15.

El mayor problema de la escala IRLS es que su puntuación depende demasiado del recuerdo que tenga el paciente sobre los últimos 7 días, no incluye ninguna evaluación de los síntomas motores y no se ajusta en relación con la actividad física realizada esos días. En estudios clínicos se ha mostrado muy sensible al efecto placebo.

Se considera que existe una mejoría clínicamente significativa cuando la puntuación en la escala IRLS disminuye seis o más puntos con respecto a la basal⁵⁴.

Escala SPI-6 (tabla V)

Consta de seis subescalas de 11 puntos que varían entre 0 (“nada”) y 10 (“máximo”) y que se utilizan para evaluar la intensidad del SPI a lo largo de un tratamiento⁵⁵. Estas subescalas son muy sensibles para detectar cambios en la intensidad sintomática durante un estudio diseñado para cuantificar la respuesta a un fármaco y para diferenciar el tratamiento activo del placebo.

La gravedad del SPI es valorada atendiendo a cuatro parámetros:

- ▶ Intensidad del SPI al inicio del sueño.
- ▶ Intensidad del SPI a lo largo de la noche.
- ▶ Intensidad del SPI durante el día en reposo.
- ▶ Intensidad del SPI durante el día mientras se realizan actividades diurnas.

Tabla V. Escala SPI-6

- Intensidad del SPI al inicio del sueño
 - Intensidad del SPI a lo largo de la noche
 - Intensidad del SPI durante el día en reposo
 - Intensidad del SPI durante el día mientras se realizan actividades
-

DIAGNÓSTICO

2



2.1. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

DIAGNÓSTICO (tabla VI)

Aunque el diagnóstico del SPI se realiza en base a los criterios clínicos reseñados, su insuficiente sensibilidad y especificidad puede dar lugar en ocasiones tanto a falsos positivos como a falsos negativos³³. Por este motivo, en determinados casos es necesaria la realización de pruebas complementarias como método auxiliar para asegurar el diagnóstico y evaluar la gravedad. Los exámenes diagnósticos que podemos emplear son los siguientes:

- ▶ Estudios de laboratorio de sueño:
 - Polisomnografía.
 - Test de inmovilización sugerida.
 - Actimetría.
- ▶ Test farmacológicos.

Según la guía elaborada por el European Restless Legs Syndrome Study Group (EURLESSG), es conveniente la valoración del paciente por un especialista en sueño en las situaciones siguientes⁵⁶:

- ▶ Mala respuesta al tratamiento dopaminérgico o a los tratamientos habitualmente recomendados.
- ▶ Sintomatología atípica.
- ▶ Somnolencia diurna como síntoma principal.

Estudios de laboratorio de sueño

Polisomnografía

La polisomnografía (PSG) consiste en el registro simultáneo de múltiples variables fisiológicas (generalmente electroencefalograma, electroculograma, electromiograma mentoniano y de piernas en ambos tibiales anteriores, flujo aéreo buconasal, movimientos respiratorios torácicos y abdominales, pulsioximetría y electrocardiograma) habitualmente combinado con un registro de vídeo, de una noche de sueño⁵⁷. En un paciente con sospecha de SPI, la PSG va a permitir detectar y cuantificar los movimientos periódicos de las piernas (PLM, del inglés *periodic leg movements*), que constituyen la feno-

Tabla VI. Técnicas de apoyo diagnóstico en el síndrome de piernas inquietas

	Técnica	Parámetro de estudio	Indicación	Ventajas	Inconvenientes
Estudios de laboratorio de sueño	PSG	PLMS PLMW	Dudas diagnósticas	Prueba habitual en laboratorio de sueño	Es caro Duración Sensibilidad: 80 % Especificidad: 80 %
	SIT	PLMW Escala analógica visual	Dudas diagnósticas en casos de síntomas exclusivamente nocturnos e intensos	Simplicidad Se realiza en vigilia	Falsos negativos Sensibilidad: 82 %
	MSIT	PLMW Escala analógica visual	Síntomas diurnos Dudas diagnósticas Investigación	Alta sensibilidad y especificidad (aprox. 100 %) No requiere PSG a continuación Evalúa síntomas diurnos en vigilia	Duración
	Actimetría	PLMS PLMW	Dudas diagnósticas		Muy poco específico
Test farmacológico	Administración de levodopa	Escala analógica visual	Dudas diagnósticas	Simple de realizar	Sensibilidad: 88 %

Escala analógica visual: escala analógica visual de 10 cm para valorar la intensidad de la molestia;
MSIT: test de inmovilización sugerida múltiple; PSG: polisomnografía, PLMS: movimientos periódicos de las piernas durante el sueño; SIT: test de inmovilización sugerida.

menología motora del SPI, así como descartar otras patologías de sueño. Los PLM se registran mediante electrodos de superficie colocados sobre ambos tibiales anteriores⁵⁸.

Los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (PLMS, del inglés *periodic leg movements during sleep*) son movimientos de flexión dorsal de dedos y pie que aparecen con cierta ritmicidad durante el sueño. También pueden detectarse en los momentos sintomáticos durante la vigilia, denominándose entonces PLMW (del inglés *periodic leg movements during wakefulness*). Se registran mediante electrodos de superficie colocados sobre los músculos tibiales anteriores, apareciendo como descargas de actividad electromiográfica de una duración que oscila entre 0,5 y 5 segundos (10 segundos para los movimientos en vigilia), separadas entre 5 y 90 segundos y que aparecen en salvas de 4 o más movimientos. Son más frecuentes durante el sueño más superficial (fases N1 y N2), así como durante la primera mitad

de la noche. Pueden asociarse, ir precedidos o sucedidos, de microdespertares, y ocasionan la fragmentación del sueño.

Tan importante como la identificación de los PLM es su cuantificación. Para ello se utiliza el índice de PLM, definido como el número de PLM por cada hora de sueño. Dado que los PLM se pueden presentar en personas asintomáticas, especialmente las de mayor edad, resulta importante saber a partir de qué índice de PLM se puede hablar de anormalidad. Aunque todavía es materia de discusión, los trabajos más recientes sitúan el límite de la normalidad en 11.

De todas formas, incluso un índice elevado de PLM no es suficientemente específico de SPI, pues puede encontrarse en individuos asintomáticos, especialmente en personas mayores. Hasta un 44 % de los individuos asintomáticos mayores de 65 años tienen un índice de PLM mayor de 10. También pueden aparecer asociados a otras patologías de sueño, como apnea del sueño, narcolepsia o trastorno de conducta durante el sueño REM. Por otro lado, hasta un 12 % de los pacientes con clínica clara de SPI no tienen un índice de PLM anormal. Se calcula que un índice de PLM igual o superior a 11 tiene una sensibilidad y especificidad aproximada de un 80 % para el diagnóstico de SPI. En individuos mayores de 65 años de edad el límite de la normalidad del índice de PLM se sitúa en 22.

Así pues, la PSG no puede nunca, por sí sola, dar el diagnóstico de SPI. Como máximo sería una técnica de apoyo diagnóstico que puede aportar información útil pero no definitiva, ya que la presencia de un índice elevado de PLM no es ni necesaria ni suficiente para realizar el diagnóstico de SPI. Su utilidad es especialmente interesante en las situaciones siguientes⁵⁶:

- ▶ Persistencia de insomnio pese a la mejoría de los síntomas sensitivo-motores al recibir un tratamiento específico para el SPI.
- ▶ SPI primario grave en pacientes de menos de 40 años, que previsiblemente requerirá tratamiento diario con dopaminérgicos, posiblemente de por vida.
- ▶ SPI grave con indicación de tratamiento con opiáceos. En este caso se trataría de documentar el insomnio así como la presencia de PLM, y de excluir la preexistencia de un trastorno respiratorio susceptible de empeorar durante el tratamiento.
- ▶ Peritajes legales.
- ▶ En casos de diagnóstico diferencial difícil con otras patologías, encontrar un índice de PLM elevado orienta hacia el diagnóstico de SPI y la ausencia de PLM indica que es más probable que se trate de otra patología.

Test de inmovilización sugerida

El test de inmovilización (SIT, del inglés *suggested immobilization test*) intenta objetivar la intensidad de los síntomas sensitivos y motores durante la vigilia, en situa-

ción de reposo⁵⁹. En su versión original, consiste en mantener al paciente durante 1 hora reclinado en la cama con las piernas estiradas y el tronco a 90°, sin realizar actividades que le distraigan, mientras se registra la actividad electromiográfica de los tibiales anteriores para detectar los PLMW. Se le indica al paciente que durante el desarrollo de la prueba debe permanecer despierto y sin mover las piernas. Paralelamente, cada 5 minutos se pide al paciente que marque en una escala analógica visual de 10 cm la intensidad de la molestia que nota en las piernas. El test debe realizarse al anochecer, generalmente unos 90 minutos antes de la hora habitual de irse a dormir, que es cuando la intensidad sintomática suele ser mayor.

La principal ventaja del SIT es su simplicidad. Su principal inconveniente, su relativamente baja sensibilidad, de solo un 82 %, que se incrementa ligeramente cuando se combina con PSG⁵⁹. Los falsos negativos se relacionan con dos características inherentes a la prueba:

- ▶ Instrucción de estar quieto: que disminuye la cantidad de PLMW en los pacientes más sufridos, capaces de aguantar más las molestias que sienten sin moverse.
- ▶ Duración de la prueba: quizá demasiado corta en algunos pacientes. Al tratarse de un trastorno intermitente, puede coincidir que en la hora de registro el paciente no sufra los síntomas con una intensidad representativa de lo que le ocurre habitualmente.

Test de inmovilización sugerida múltiple

El test inmovilización sugerida múltiple (MSIT) se basa en los mismos principios que el SIT, pero intenta superar sus limitaciones aumentando el número de pruebas a cuatro, cada una de 1 hora de duración, programadas a las 16, 18, 20, y 22 horas. Con ello aumenta considerablemente las posibilidades de desenmascarar los síntomas en los pacientes y de poder evaluar la intensidad real de la sintomatología diurna. Adicionalmente, el MSIT modifica levemente las instrucciones que se le dan al paciente, permitiéndole moverse libremente si con ello se mitigan las molestias, y evaluando dicho movimiento.

Como resultado, el MSIT consigue un aumento de la sensibilidad (100 %) al tiempo que mantiene la especificidad también en el 100 %⁶⁰.

El MSIT fue inicialmente ideado para ser utilizado en estudios de investigación clínica. Su principal desventaja para ser utilizado en la práctica clínica es su duración. Sin embargo, al no requerir ser seguido de una PSG, esta limitación se ve compensada.

Actimetría

La actimetría consiste en el registro del movimiento físico en la vida real del paciente mediante un dispositivo pequeño y portátil capaz de almacenar la información re-

sultante⁶¹. Los actímetros registran movimiento, tanto voluntario como involuntario (temblor, cambios posturales durante el sueño, PLM, etc.). En el SPI la actimetría permite realizar una estimación de manera ambulatoria de los PLM durante periodos de tiempo largos (frecuentemente, de hasta una semana). Para ello el actímetro se suele colocar en el tobillo. Los PLM se registran indistintamente tanto si el paciente está dormido como despierto, y como no tenemos un registro simultáneo de la actividad cerebral, no podremos diferenciar los PLMS de los PLMW. Una vez dispuestos los datos en el programa informático, el grado de actividad física nos orientará sobre la situación de vigilia o sueño del paciente en cada momento. Los datos se pueden analizar mejor si se combina con un diario de sueño.

Las principales ventajas de la actimetría son su coste y la posibilidad de medir los síntomas durante varios días. Además, dado que el registro se hace de forma ambulatoria, en el domicilio del paciente, se evitan efectos de “primera noche” de laboratorio y se posibilita su realización en todo tipo de pacientes, sin limitaciones por edad, estado cognitivo, etc.

Sin embargo, la actimetría tiene algunas limitaciones para evaluar el SPI, fundamentalmente la ausencia de valoración de síntomas subjetivos y la inespecificidad de los movimientos registrados. Además, tiende a infraestimar la frecuencia de PLM durante el sueño y la información sobre los periodos de sueño puede ser equívoca, particularmente si este está fragmentado.

Al igual que lo ya comentado para la polisomnografía, la actimetría adolece de falta de especificidad para el diagnóstico de SPI.

Test farmacológicos

Como hemos comentado en el apartado de fisiopatología, el SPI se produce por una disfunción dopaminérgica y habitualmente los síntomas responden, muchas veces de forma espectacular y rápida, al tratamiento dopaminérgico. Esto ha llevado al desarrollo de un test farmacológico con levodopa para la confirmación del diagnóstico. El paciente anota en una escala visual de 10 cm la intensidad de los síntomas en ese momento. A continuación se le administra una dosis de 100 mg de levodopa más 25 mg de benserazida o de carbidopa. Dos horas más tarde se indica al paciente que vuelva a marcar en la escala visual la intensidad de los síntomas en ese momento. Considerando como positivo el resultado cuando se consigue una mejoría igual o superior al 50 %, el test tiene una sensibilidad de un 88 % y una especificidad del 100 %⁶². Además, un resultado positivo en el test es una garantía de que el paciente va a responder favorablemente al tratamiento dopaminérgico.

Como se puede ver, es un test sencillo de realizar y a la vez muy sensible y específico, pero tiene como inconveniente fundamental el hecho de que basa su validez en

el supuesto de que todos los pacientes responden a los dopaminérgicos, cosa que dista de ser cierta. Por otro lado, al menos un tercio de los pacientes responden a placebo durante los primeros días.

Una opción frecuentemente utilizada en la práctica clínica consiste indicar un tratamiento de prueba con un agente dopaminérgico. En los ensayos clínicos realizados todos los agentes dopaminérgicos han demostrado una importante eficacia desde los primeros días, que alcanza valores muy significativos a partir de la 1ª-2ª semana. Así pues, un buen test de apoyo al diagnóstico puede ser establecer un tratamiento de prueba con un agente dopaminérgico valorando el grado de mejoría con el tratamiento a las dos semanas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (tabla VII)

Se puede plantear el diagnóstico diferencial entre SPI con otra serie de entidades que pueden provocar malestar o inquietud motora durante el reposo o movimientos durante el sueño. Destacaremos las siguientes:

- ▶ Se llama **disconfort posicional** a la sensación que se produce tras pasar un rato en una misma postura y que obliga a cambiar de posición. A diferencia del SPI, no tiene ritmo circadiano y la sensación se alivia en cuanto se cambia de postura, sin necesidad de levantarse.
- ▶ La **acatisia** se caracteriza por una inquietud motora generalizada que obliga al paciente a moverse, pero al contrario que en el SPI no se obtiene un alivio inmediato de los síntomas con el movimiento. Aunque puede haber una cierta oscilación circadiana, nunca se observa un ritmo tan marcado como en el SPI.
- ▶ El **mioclonó hípico o del inicio del sueño** es un fenómeno normal, que consiste en una o varias sacudidas mioclónicas en distintas partes del cuerpo y que ocurren exclusivamente al inicio del sueño. El diagnóstico diferencial se puede plantear con los PLM, pues obviamente no se experimenta la sensación subjetiva de malestar en piernas que caracteriza al SPI. A diferencia del mioclonó hípico, los PLM aparecen a lo largo de todo el sueño e incluso en vigilia.
- ▶ El **trastorno de conducta en el sueño REM** se caracteriza por movimientos abigarrados, elaborados, con frecuencia con una finalidad de ataque o defensa, que ocurren durante la fase REM, acompañando a sueños vívidos, con frecuencia violentos. Su fenomenología es completamente diferente a la de los PLM, que son mucho más estereotipados, predominan en miembros inferiores, aparecen a lo largo de todo el sueño aunque sean más frecuentes en la primera mitad de la noche, presentan un ritmo y no se acompañan de ensoñaciones. Además, en el trastorno de conducta en el sueño REM no aparece la necesidad subjetiva de mover las piernas en reposo, que es la característica fundamental del SPI.

Tabla VII. Diagnóstico diferencial del síndrome de piernas inquietas

Entidad	Tipo de molestia	Predominio nocturno	Mejoría con el movimiento
SPI	Inquietud en las piernas	Sí	Sí
Disconfort posicional	Disconfort	No	Sí
Acatisia	Inquietud generalizada	No	No
Mioclono hípico	Sacudidas localizadas Sin síntomas subjetivos	Sí, solo al conciliar el sueño	No
Trastorno de conducta en el sueño REM	Movimientos vigorosos durante el sueño REM Sin síntomas subjetivos	Sí, solo durante el sueño REM	No
Calambres	Contracción súbita muscular dolorosa	Sí, despertando al paciente	Sí, tras estiramientos de la pierna
Polineuropatía	Síntomas sensitivos Alodinia	Sí	±
Insuficiencia venosa en las piernas	Pesadez Dolorimiento	No	Sí
Artritis/artrosis	Dolor articular	Madrugada	±
Fibromialgia	Dolor muscular y articular	No	No
Síndrome de piernas dolorosas y movimiento de dedos	Dolor Movimiento dedos de los pies	No	No
Ansiedad	Inquietud generalizada	No	No
Insomnio	Inquietud	Sí	No

- ▶ Los **calambres** consisten en agarrotamientos bruscos y muy dolorosos de uno o varios músculos. Los más frecuentemente afectados son los tríceps surales y los isquiotibiales. Son especialmente frecuentes por la noche y pueden despertar al paciente. Los pacientes con SPI pueden tener un dolorimiento difuso de piernas, con necesidad de estirarlas, pero no el dolor agudo del calambre. El calambre se alivia con el estiramiento muscular, pero no con el movimiento.
- ▶ Las **polineuropatías** frecuentemente cursan con síntomas sensitivos positivos, como hormigueos o quemazón, que empeoran por la noche. Habitualmente este malestar o dolor no obliga a mover las piernas y no mejora con el movimiento. Es frecuente la alodinia, de modo que un estímulo sensitivo no doloroso, como puede ser el roce de la sábana en los pies, se percibe como un dolor importante, lo que no ocurre en el SPI. En la exploración encontraremos

un déficit sensitivo distal y una arreflexia, mientras que en el SPI la exploración neurológica es normal.

- ▶ La **insuficiencia venosa en miembros inferiores** cursa con pesadez y dolorimiento en las piernas que empeora con la sedestación y la bipedestación y mejora con la marcha y con el reposo con las piernas elevadas, como ocurre al acostarse en la cama. En el SPI los síntomas aparecen en reposo, sea cual sea la posición de las piernas, y no se alivian en la cama, sino que en general se acentúan. Además, el ritmo circadiano del SPI no aparece en la insuficiencia venosa.
- ▶ La **artritis y la artrosis** con afectación primordial de las extremidades inferiores puede en ocasiones asemejarse al SPI. Sin embargo, las molestias y el dolor suelen centrarse alrededor de las articulaciones, falta un patrón circadiano claro o si lo hay el cénit se alcanza de madrugada, los síntomas tenderán a aumentar con el movimiento especialmente tras un periodo de reposo y no se obtendrá mejoría con los fármacos dopaminérgicos. Además, generalmente no se observarán PLM durante la noche.
- ▶ La **fibromialgia** se caracteriza por dolor y molestias en múltiples grupos musculares y articulaciones. Aunque el dolor suele ser generalizado y predomina en la región cervical, hombros y espalda, algunos casos pueden presentarlo de manera más acusada en las piernas. El ritmo circadiano no es tan claro, de modo que la intensidad del dolor se relaciona más con el grado de distracción que con la hora del día y no se producirá alivio con el movimiento. Los síntomas no responden a la medicación dopaminérgica.
- ▶ El **síndrome de piernas dolorosas y dedos movedizos (*painful legs and moving toes*)** es un cuadro neurológico poco frecuente que cursa con dolor en las piernas y movimientos involuntarios, repetitivos, lentos, forzados, ondulantes, como un retorcimiento del pie o de sus dedos. No se acompaña de una sensación consciente de necesidad de movimiento y no presenta patrón circadiano.
- ▶ La **ansiedad** puede acompañarse de una inquietud motora, habitualmente generalizada y no centrada en las piernas, que además no se alivia inmediatamente con el movimiento al SPI. Tampoco se observa un patrón circadiano claro ni los síntomas se relacionan con el grado de actividad. La ansiedad se alivia en general rápidamente con benzodiazepinas y mejora a largo plazo con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y/o noradrenalina, que pueden empeorar el SPI, pero no responde a la medicación dopaminérgica. De todas formas, los pacientes con SPI pueden sufrir también de ansiedad al molestarles tanto las piernas.
- ▶ En el **insomnio primario** la dificultad para conciliar el sueño y los despertares no se relaciona con malestar en las piernas. Los pacientes tampoco aquejan síntomas diurnos y no habrá respuesta a los fármacos con acción dopaminérgica. En casos de insomnio crónico refractario las pruebas neurofisiológicas pueden ser de utilidad para detectar si existen o no PLMS y/o PLMW, así como otras posibles alteraciones que alteren la conciliación o el mantenimiento del sueño.

2.2. MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE EXTREMIDADES. TRASTORNO DE MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE EXTREMIDADES

MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE EXTREMIDADES

Como se ha comentado en la introducción, los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (PLMS) fueron descritos por Symonds en 1953⁶, quien les denominó *mioclono nocturno*, y su caracterización polisomnográfica en pacientes con SPI la realizó el grupo de Elio Lugaresi en Bolonia en 1965⁷. Los primeros criterios para la interpretación y estudio de los PLMS fueron introducidos por Coleman en 1982⁶³, quien sugirió que debía considerarse patológico un índice de PLMS mayor de 5.

Los PLMS son movimientos estereotipados de las piernas, que consisten habitualmente en una extensión del pie (que en algunos casos recuerda al signo de Babinski), acompañada a veces de flexión de la rodilla y de la cadera, o en forma de sacudidas de las piernas, que aparecen en secuencias de movimientos periódicos durante la noche, que pueden durar desde minutos hasta horas. Esta periodicidad podría estar relacionada con la actividad de los llamados *central pattern generators*, que actuarían como un marcapasos en diversas estructuras subcorticales implicadas en el control motor. Los PLMS podrían asociarse también a activaciones periódicas de varias estructuras y redes neurales, como el llamado *patrón alternante cíclico* (CAP)⁶⁴ o los microdespertares asociados a los eventos respiratorios en los pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Cada PLMS también se puede asociar a un incremento transitorio de la frecuencia cardíaca (fig. 2). Los PLMS están presentes en más del 80 % de los pacientes con SPI, siendo uno de los fenómenos característicos de la semiología motora de esta enfermedad. Los PLMS suelen aumentar con la edad⁶⁵ y pueden estar presentes en muchas otras enfermedades⁶⁶. También pueden aparecer movimientos periódicos de extremidades en vigilia (PLMW) en el 33-87 % de los pacientes con SPI cuando están en reposo^{59,64}. En individuos sanos, los PLMS predominan en la primera mitad de la noche y en el sueño no REM (fig. 3). La aparición de los PLMS se puede asociar a un microdespertar en el EEG (*arousal*), y a una activación autonómica expresada como aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, que suele preceder al propio movimiento. Esta activación es mayor en fase no REM que en REM⁶⁷ y es menor en sueño de ondas lentas, fase N3, que en el sueño superficial, fases N1 y N2. La respuesta autonómica tiende a atenuarse con la edad⁶⁸. La asociación de PLMS con otros eventos como apneas e hipopneas ejerce un efecto sinérgico sobre el sistema autónomo, aumentando la respuesta cardíaca en mayor grado que ambos eventos por separado⁶⁹.

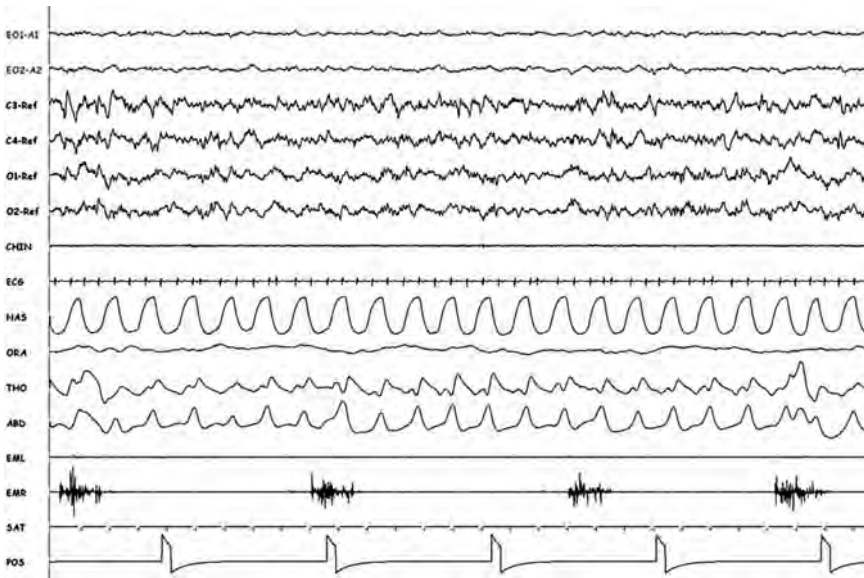


Figura 2. Época de 1 minuto de duración donde se observa sueño superficial en fase N2 y cuatro movimientos periódicos en el canal del tibial anterior derecho (EMR) sin haber actividad en el canal del tibial anterior izquierdo (EML).

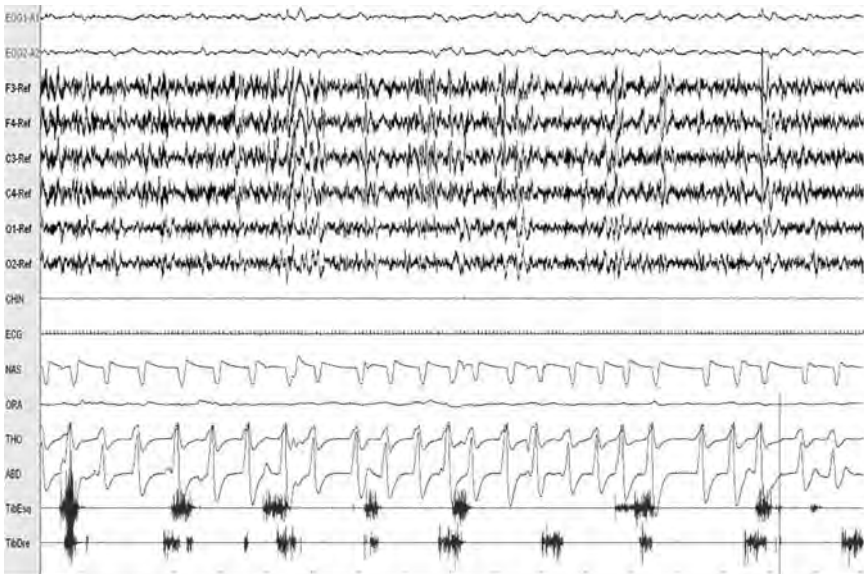


Figura 3. Época de 2 minutos de duración donde se observa sueño superficial en fase N2 y 18 movimientos periódicos, que no llegan a ser sincrónicos, en el canal del tibial anterior derecho (TibDre) y del tibial anterior izquierdo (TibEsq).

Aunque se asume que los PLMS pueden ser causa de alteraciones del sueño, insomnio, hipersomnia o fatiga, esta relación no se ha establecido de forma clara⁷⁰, y el significado y la importancia clínica de los PLMS siguen siendo un tema debatido⁷¹. La sensibilidad y especificidad de los PLMS como criterio diagnóstico del SPI aumenta a medida que aumenta el índice de PLMS⁵⁹. Además, la presencia de PLMW es mejor marcador de SPI que los PLMS⁵⁹.

Los estudios que han comparado las características de los PLMS en pacientes con SPI y en sujetos sanos encuentran diferencias no solo en el índice de PLMS, sino también en la duración media del movimiento, siendo mayor en pacientes con SPI⁷². Además, las secuencias ininterrumpidas de PLMS son de mayor duración y tienen más número de movimientos. También se han descrito diferencias en el intervalo de tiempo entre movimientos, en la distribución durante el sueño de las series de PLMS y en la propia reactividad cardiovascular entre pacientes con SPI y con otros trastornos del sueño⁶⁶.

Los antidepresivos pueden inducir o agravar los PLMS. Un estudio que incluía PSG en pacientes con antidepresivos frente a controles mostró que el riesgo de tener un índice de PLMS superior a 20 era cinco veces mayor en pacientes que tomaban antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y venlafaxina que en los controles⁷³. Otro estudio encontró que la mirtazapina era capaz de inducir PLMS en sujetos sanos⁷⁴.

En el diagnóstico diferencial de los PLMS es importante la correcta interpretación de los múltiples fenómenos motores y los factores de confusión que ocurren durante el sueño o que tienen influencia en él. Hay que tener en cuenta, además, que podemos encontrar movimientos periódicos en otros territorios y grupos musculares durante el sueño con la misma base fisiopatológica que los PLMS, como en los brazos, la pelvis o el abdomen⁵². Los trastornos motores que hay que diferenciar de los PLMS incluyen epilepsias nocturnas, parasomnias del despertar, movimientos rítmicos durante el sueño como el *body rocking*, bruxismo, somniloquia, mioclonías hípnicas (*sleep starts*) o el mioclono propiospinal, entre otros⁷⁵.

TRASTORNO DE MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE EXTREMIDADES

Los PLMS deben diferenciarse del trastorno de movimientos periódicos de extremidades (PLMD, del inglés *periodic leg movement disorder*), en el que, además de un índice de PLMS anormal, el paciente debe presentar clínica de alteración del sueño o fatiga diurna en ausencia de otra causa que la explique. Es decir, se asume que los PLMS son la causa de insomnio, fatiga o somnolencia diurna excesiva. La última versión de la clasificación internacional de trastornos del sueño (ICSD-2)⁷⁶ establece como patológico un índice de PLMS mayor de 5 en niños y de 15 en adultos. El PLMD y el SPI son entidades incluidas en la sección de trastornos motores durante

el sueño en la ICSD-2, pero claramente identificadas como dos trastornos diferentes con su propio código ICD-10 (PLMD 327.51 y SPI 333.99).

Según la ICSD-2 los criterios diagnósticos del PLMD son⁶⁴:

- A. El estudio polisomnográfico muestra movimientos repetitivos y estereotipados de las extremidades que se caracterizan por:
 - a. Duración de 0,5 a 5 segundos.
 - b. Amplitud mayor o igual al 25 % de la dorsiflexión del primer dedo del pie en la calibración.
 - c. Presentarse en secuencias de 4 o más movimientos.
 - d. Intervalo de separación de más de 5 segundos (de inicio de movimiento a inicio del siguiente movimiento) y menos de 90 segundos (el intervalo típico es de 20 a 40 segundos)

B. El índice de PLMS es mayor de 5 en niños y de 15 en adultos.

Nota: el índice de PLMS debe ser interpretado en el contexto de un paciente con quejas relacionadas con el sueño. En adultos, los valores normativos mayores que los 5 movimientos por hora de sueño previamente aceptados se establecieron en base a estudios que no excluían los microdespertares asociados a eventos respiratorios ni otras causas de PLMS. Nuevos datos sugieren un solapamiento parcial del índice de PLMS entre sujetos sintomáticos y asintomáticos, subrayando la importancia de la valoración clínica sobre una cifra absoluta de normalidad.

C. Hay una alteración del sueño o una queja de fatiga diurna.

Nota: Si los PLMS están presentes sin una alteración clínica del sueño, los PLMS pueden señalarse como un hallazgo polisomnográfico, pero ya no se cumplirían los criterios para el diagnóstico de PLMD.

D. Los movimientos periódicos no son causados por otro trastorno del sueño, trastorno médico o neurológico, trastorno mental, uso de medicación o abuso de sustancias concomitantes. Por ejemplo, los movimientos periódicos de extremidades al final de apneas repetidas no deben ser contabilizados como verdaderos movimientos periódicos durante el sueño o trastorno de movimiento periódico de extremidades.

En 2006 se publicaron unos criterios detallados de los requerimientos técnicos del registro y los criterios de estadificación de los PLMS y PLMW por parte de un grupo de trabajo de la World Association of Sleep Medicine y del International Restless Legs Study Group⁷⁷, y recientemente la American Academy of Sleep Medicine ha publicado la segunda edición del manual de estadificación y análisis de eventos durante el sueño⁷⁸. Estos criterios facilitan el análisis automático y permiten hacer más homogénea la técnica de registro entre diversos investigadores.

Respecto a los criterios de la ICSD-2, hay algunos matices y variaciones, como es alargar la duración máxima de un movimiento hasta 10 segundos, o que el movimiento en piernas distintas se cuenta como uno solo si está separado menos de 5 segundos. La asociación entre un PLMS y un microdespertar se establece cuando hay menos de 0,5 segundos entre ellos con independencia de cuál sea primero. Debido a la frecuente presencia de movimientos de extremidades asociados al microdespertar del final de un evento respiratorio, sea apnea, hipopnea o limitación al flujo, se excluyen del cómputo para el índice cualquier movimiento que ocurra 0,5 segundos antes o después del final de un evento respiratorio. Es importante tener en cuenta que en ocasiones el diagnóstico simplificado del SAHS puede llevar a que los PLMS (que no suelen registrarse en estos casos ya que no se colocan electrodos en las piernas) induzcan un patrón que remede a episodios de limitación al flujo y lleve a un diagnóstico incorrecto⁷⁹.

TRATAMIENTO

3



3.1. CONSIDERACIONES PRELIMINARES

Una vez hemos hecho el diagnóstico de SPI a un paciente, nos hemos de preguntar si debemos tratarle o no con medicamentos. La decisión debe ser tomada conjuntamente entre el paciente y el médico atendiendo a diversos factores. Probablemente el más importante es saber cómo afecta el SPI a la calidad de su vida. Así, evaluaremos las características del SPI atendiendo a si los síntomas son esporádicos o frecuentes, su intensidad, el tiempo de evolución, la edad del paciente, si se presenta de manera episódica o no, hora de inicio y si estamos ante una forma primaria o secundaria. También preguntaremos por las repercusiones en su vida diaria, impacto sobre el sueño, dolor muy molesto o limitante para sus actividades sociales (viajar en tren, coche o avión, no poder salir a cenar por las noches, no poder ir al cine a las sesiones vespertinas o de noche, etc.). En cualquier caso, la decisión final ha de ser siempre individualizada y se basará en la repercusión funcional que la enfermedad produzca en el paciente. Suele ser útil, en casos de duda, la realización de un intento terapéutico de manera que el paciente pueda juzgar el beneficio que obtendría bajo un tratamiento crónico. En algunos estudios de investigación se ha utilizado una puntuación en la escala IRLS de 15 como baremo para decidir cuándo tratar a un paciente y este criterio nos puede servir de referencia.

Si decidimos empezar a medicar a un paciente con SPI, antes hemos de considerar que:

- ▶ El tratamiento farmacológico es sintomático y no actúa sobre la etiología de la enfermedad ni modifica su curso. Si se abandona el medicamento, los síntomas generalmente reaparecen inmediatamente. Así, algunos pacientes se dan cuenta de que se han olvidado de tomar la medicación cuando notan los síntomas que habían desaparecido con el tratamiento.
- ▶ El curso clínico del SPI es impredecible. Hay sujetos en los que el SPI solo aparece por primera vez en situaciones especiales (durante el embarazo, ante un estado de anemia ferropénica, etc.) para luego desaparecer durante varios años o no reaparecer nunca más en la vida. Algunos pacientes presentan un curso crónico estable durante años o décadas; otros siguen un patrón en brotes, con remisiones espontáneas y reapariciones de varios meses; otros experimentan empeoramiento progresivo de su situación a lo largo de los años con síntomas más intensos, de aparición a una hora cada vez más temprana y con una localización corporal más extensa, no ciñéndose solo a las piernas sino abarcando otras áreas corporales. Finalmente, un grupo reducido de pacientes refieren una

mejoría del SPI con el paso del tiempo. Es por ello conveniente que periódicamente se realice un intento de interrupción del tratamiento.

- ▶ Hay pacientes que presentan los síntomas solo de forma ocasional (menos de 1 día por semana) y otros con mucha frecuencia (más de 3 días por semana o incluso a diario). En estas dos formas de presentación la estrategia terapéutica puede ser diferente.
- ▶ La fisiopatología del SPI se relaciona con defectos del sistema dopaminérgico y del metabolismo del hierro y con los mecanismos de control del dolor. Por este motivo podemos basarnos en estrategias terapéuticas aisladas o combinadas para reponer los trastornos del sistema dopaminérgico (administrando agonistas dopaminérgicos), del metabolismo del hierro (dando suplementos del hierro), o aliviando el dolor (moduladores α_2 -delta, opioides), cuando deseemos iniciar el tratamiento farmacológico.
- ▶ Hemos de tener en cuenta que existen formas secundarias del SPI, generalmente asociadas a déficit de hierro y a la insuficiencia renal avanzada. En estas formas secundarias el abordaje terapéutico inicial puede ser diferente al de la forma primaria, aunque en ocasiones es necesario combinar un tratamiento sintomático, similar al de las formas idiopáticas, con el tratamiento etiológico. En esta guía abordamos de manera específica el tratamiento del SPI en el embarazo y en la insuficiencia renal crónica.
- ▶ Hemos de preguntar al paciente directamente si toma fármacos que puedan haber causado o agravado el SPI como los antidopaminérgicos, antidepresivos o antihistamínicos, y ver si es posible interrumpir estos tratamientos.
- ▶ Siempre recomendaremos una correcta higiene de sueño, con horarios regulares, intentando dormir lo necesario y evitando las siestas de más de media hora. Suele ser útil, siempre que resulte posible, retrasar la hora de acostarse, de manera que el comienzo del sueño no coincida con el momento de máxima intensidad del SPI.
- ▶ Las medidas no farmacológicas (baños de agua fría o caliente, masajes, ejercicio, yoga, relajación, etc.) pueden ayudar en algunos casos a mejorar los síntomas, pero no suelen ser suficientes en casos moderados y graves.
- ▶ La experiencia que tenemos en el tratamiento de SPI es corta, pues solo desde finales de los años 90 empezaron a aparecer artículos de calidad científica aceptable que valoraban la eficacia de los fármacos. Esto hace que conozcamos mejor la respuesta de los medicamentos a corto plazo que a largo plazo en una enfermedad que dura años o décadas.
- ▶ De algunos medicamentos tenemos más información científica que otros debido a que han recibido mayor número de publicaciones y atención en reuniones y congresos científicos. Por ejemplo, el número de publicaciones y su calidad es mucho mayor y mejor en los agentes dopaminérgicos que en los opioides y los suplementos de hierro. Por otra parte, dentro de una misma familia de medicamentos tenemos más información de unos que de otros. Así, por ejemplo, dentro de los agentes dopaminérgicos tenemos datos del efecto de la rotigotina

a los 5 años, pero la información que tenemos del efecto de los otros agentes dopaminérgicos es inferior a los 2 años. Por otra parte, la información que tenemos de los moduladores alfa₂-delta es relativamente reciente comparada con otros grupos como los agentes dopaminérgicos.

- ▶ En España los medicamentos que “tienen indicación” en el momento de escribir esta guía (marzo de 2013) son la rotigotina, el pramipexol y el ropinirol. De todos modos, otros fármacos, como la pregabalina o la gabapentina enacarbil, tienen ya estudios de calidad y nivel de evidencia comparables.
- ▶ Hay fármacos efectivos, como la pergolida, cuya comercialización en España ha sido retirada debido a sus efectos secundarios graves (fibrosis valvular cardíaca). Otros, como la gabapentina enacarbil, que han demostrado ser eficaces en diversas publicaciones, no están aún comercializados en España en el momento de escribir esta guía.
- ▶ Si decidimos iniciar un tratamiento médico lo haremos en monoterapia, en monodosis 2-3 horas antes de iniciarse los síntomas, a la dosis mínima, que iremos incrementando de forma lenta y progresiva hasta conseguir un control sintomático, alcanzar la dosis máxima recomendada o hasta que aparezcan efectos secundarios.
- ▶ Es fundamental que las dosis utilizadas para tratar el SPI sean bajas, particularmente si se utilizan fármacos dopaminérgicos. En general, cuando no se puedan controlar los síntomas con 2 mg de ropinirol, 0,5 mg de pramipexol o 3 mg de rotigotina, es preferible cambiar de fármaco o iniciar un tratamiento combinado, por ejemplo asociando un modulador alfa₂-delta, antes que subir más la dosis.
- ▶ Los pacientes suelen leer los prospectos de los medicamentos que hemos recetado y pueden quedar sorprendidos al leer párrafos sobre la enfermedad de Parkinson y la epilepsia. Si recetamos un agente dopaminérgico les debemos decir a los pacientes de que el SPI no tiene ninguna relación con la enfermedad de Parkinson. Lo mismo para la epilepsia al recetar pregabalina.
- ▶ Debemos estar preparados para la posibilidad de que en el curso del tratamiento crónico se produzca un empeoramiento o aparezca tolerancia, lo que nos obligará a aumentar la dosis, aunque sin rebasar la dosis máxima recomendada, a asociar un segundo medicamento o a cambiar de fármaco.
- ▶ La respuesta a los fármacos no es completamente predecible. Hay pacientes que con dosis bajas de un medicamento quedan libres de síntomas y otros (aunque muy pocos) que con la misma intensidad sintomática basal parecen ser refractarios a todas las medicaciones disponibles. Hay pacientes que responden muy bien a una familia farmacológica y no a otra.
- ▶ Cuando un fármaco es efectivo suele apreciarse una mejoría parcial o total de los síntomas a lo largo de la primera semana de tratamiento. No obstante, el máximo efecto suele observarse entre 2 y 4 semanas tras el inicio del tratamiento.
- ▶ Se pueden producir situaciones especiales. Por ejemplo, cuando un paciente vaya a someterse a una operación quirúrgica y se le vaya a retirar su medicación oral para el SPI, podemos evitar que quede desprotegido administrando un

parche transdérmico de rotigotina los días previos a la operación, el día de la intervención y durante el postoperatorio. También advertiremos al paciente de que avise a su cirujano para que no se le administren benzamidas sustituidas como la metoclopramida, y, en caso de precisar tratamiento antiemético durante la operación o el postoperatorio inmediato, utilice domperidona.

- ▶ Todos los medicamentos eficaces en SPI tienen efectos secundarios. Si decidimos dar un agente dopaminérgico hemos de advertir de que puede provocar náuseas y vómitos, y que en tal caso la domperidona puede ser de ayuda, pero que se debe evitar el uso de metoclopramida u otras benzamidas que tienen efecto antidopaminérgico. Otros posibles efectos secundarios de los fármacos dopaminérgicos son los ataques súbitos de sueño y el trastorno del control de los impulsos. Hay que saber que puede ocurrir que un fármaco no sea tolerado por un efecto secundario concreto y que otro de la misma familia farmacológica y a dosis equivalentes no induzca este efecto adverso en un paciente determinado. En la rotigotina el efecto secundario más frecuente son las reacciones locales al administrarse en forma de parche transdérmico. Si administramos cabergolina es aconsejable realizar ecocardiogramas y radiografías de tórax cada 6 meses debido al riesgo de fibrosis valvular y pulmonar.
- ▶ También hemos de tener en cuenta en la práctica diaria que el tratamiento crónico con agentes dopaminérgicos se puede asociar con el fenómeno de aumento. Este fenómeno es relativamente específico de los agentes dopaminérgicos. Otro aspecto a considerar, y apenas estudiado en la literatura médica, es que parece que tanto los agentes dopaminérgicos como los alfa₂-delta pueden llegar a producir tolerancia y perder eficacia con el paso del tiempo.

En los siguientes apartados evaluamos uno por uno los fármacos en los que se ha estudiado su eficacia en el SPI y mostramos su nivel de evidencia de acuerdo con la literatura médica disponible atendiendo especialmente al diseño metodológico y a los resultados obtenidos. Las tablas VIII, IX y X recogen las características de los fármacos utilizados en el tratamiento del SPI.

Tabla VIII. Constante de afinidad expresada en nm/l de los agonistas dopaminérgicos respecto a diferentes receptores del sistema nervioso central*

Tipo de receptor	Bromocriptina	Cabergolina	Pergolida	Pramipexol	Ropinirol	Rotigotina
D1	1.659	182	172	>10.000	10.000	83
D2	12,2	2,1	0,5	1.326,6	804,7	13,5
D3	12,2	1,5	0,5	10,5	37,2	0,71
D4	59,7	9,0	1,3	128,8	851,1	8,3
D5	1.961	165	164	>10.000	>10.000	5,4
5-HT _{1A}	12,9	20	1,0	692	288	30
5-HT _{1B}	354,8	478,6	281,8	8.318	>10.000	-
5-HT _{1D}	10,7	8,7	13,2	1.660	1.380	853
5-HT _{2A}	107,2	6,2	8,3	>10.000	>10.000	-
5-HT _{2B}	56,2	1,2	7,1	>10.000	3.802	1.950
5-HT _{2C}	741,3	692	295,1	>10.000	>10.000	-
D2/D1	136	83	337	25.000	8.375	
D3/D2	2	0,2	0,5	0,4	7,8	
alfa _{2B} (antagonista)	-	-	-	631	758,6	27
alfa _{2C} (antagonista)	-	-	-	69,2	1.202,3	135

* La afinidad es inversamente proporcional al valor de la constante de afinidad.

D: dopamina; HT: serotonina.

Adaptado de: Chen J, Swope D, Dashtipour K, Lyons K. Transdermal rotigotine: a clinically innovative dopamine-receptor agonist for the management of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(12):1452-67 y Kvernmo T, Hartter S, Bürger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clinical Therapeutics*. 2006; 28(8): 1065-78.

3. TRATAMIENTO

Tabla IX. Farmacocinética de los agonistas dopaminérgicos

	Bromocriptina	Cabergolina	Pergolida	Pramipexol	Ropinirol	Rotigotina
Cmax µg/l	1,3-6,5	0,03-0,07	1,8	0,375-4,5	5,3-26,9	0,3-1
Tmax h	0,5-2,5	0,5-4,0	1-3	1-3	1,2	16 (0-23,5)
Biodisponibilidad oral %	6	50-80	20-60	>90	50	45-37 % (parche transdérmico)
Vd l/kg	3,4	-	-	70	75	84
Unión a proteínas %	90-96	40	95-96	15	20-40	92
Aclaramiento l/h	55	192	-	30	47	600
Vida media	3-7	63-110	27	8-12	6	5-7
Cinética lineal	Desconocida	Sí/ desconocida*	Sí	Sí	Sí/ desconocida**	Sí
Aclaramiento renal	6 % (sin metabolizar y metabolitos)	20 % (metabolitos) 4 % (sin metabolizar)	55 % (principalmente metabolitos)	90 % (sin metabolizar)	(en forma de metabolitos)	71 % renal 23 % heces

*Estudiado en 12 sujetos sanos hasta 1,5 mg/d

** Estudiado hasta 12 mg/d

Modificada de: Kvermo T, Hartter S, Bürger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clinical Therapeutics*. 2006; 28(8): 1065-78.

Tabla X. Resumen del tratamiento del síndrome de piernas inquietas

Fármaco	Rango de dosis (mg/d)	Efectos secundarios más frecuentes	Frecuencia del fenómeno de aumento	Período de tiempo máximo estudiado	Grado de evidencia
Levodopa	100-200	Comunes AD: Náuseas Hipotensión ortostática Edemas periféricos Insomnio	60-100 %	30 semanas	Nivel I (corto plazo) Nivel III (largo plazo)
Pramipexol	0,25-0,75	Somnolencia Ataques de sueño Trastornos del control de impulsos	5,3 a 9,2 %	1 año	Nivel I (corto plazo) Nivel III (largo plazo)
Ropirinol	0,5-4	Reacción cutánea al parche	4 % (6 meses)	1 año	Nivel I (corto plazo) Nivel II (largo plazo)
Rotigotina	0,5-4	Somnolencia, mareo, fatiga	1,5 % (6 meses) 3 % (12 meses) 5 % (dosis 1-3 mg, 5 años) 8 % (dosis 4 mg, 5 años)	5 años	Nivel I (corto plazo) Nivel III (largo plazo, 5 años)
Gabapentina	800-2.400	Somnolencia, mareo, fatiga	Sin datos	18 meses	Nivel II Nivel IV (18 meses)
Gabapentina enacarbil (no disponible en España)	600-1.200	Somnolencia, mareo, fatiga	Sin datos	1 año	Nivel I (corto plazo) Nivel III (largo plazo)
Pregabalina	150-450	Somnolencia, mareo	2,2 % (similar a placebo)	1 año	Nivel I (corto plazo) Nivel III (largo plazo)
Opioides	5-20 (oxicodona) 10-20 (metadona) 50-150 (tramadol)	Sedación Estreñimiento, náuseas Dependencia y tolerancia a largo plazo	Sin datos (oxicodona) 0 % (metadona) 1 caso (tramadol)	4 semanas (oxicodona) 10 años (metadona) 2 años (tramadol)	Nivel II (corto plazo) Nivel IV (largo plazo)
Clonacepam	0,5-3	Somnolencia, dependencia y tolerancia	Sin datos	4 semanas	Nivel IV (corto plazo)

AD: agonistas dopaminérgicos.

3.2. AGENTES DOPAMINÉRGICOS

EFECTOS SECUNDARIOS

Dado que los conocimientos sobre la fisiopatología del SPI indican que existe una alteración en la transmisión dopaminérgica, no es de extrañar que hasta el momento los esfuerzos terapéuticos se hayan dirigido especialmente en este sentido y que los agentes dopaminérgicos constituyan el grupo farmacológico más ampliamente estudiado en este síndrome. En este apartado se incluyen tanto la levodopa, precursor natural de la dopamina, como los agonistas dopaminérgicos, fármacos sintéticos capaces de estimular los receptores de la dopamina. Todos ellos comparten el mismo mecanismo de acción y un espectro de efectos secundarios de clase, entre los que son de especial relevancia los siguientes:

- ▶ Efectos dopaminérgicos periféricos:
 - Gastrointestinales: especialmente náuseas y, con menos frecuencia, vómitos o diarrea.
 - Cardiovasculares: hipotensión ortostática, edemas en las piernas.
- ▶ Efectos dopaminérgicos centrales:
 - Disminución de la secreción de prolactina.
 - Somnolencia, ataques súbitos de sueño.
 - Trastornos del control de impulsos.

A las dosis bajas utilizadas en el tratamiento del SPI suelen ser de intensidad leve y habitualmente transitorios.

Dada la especial relevancia de los dos últimos, los ataques súbitos de sueño y el trastorno del control de impulsos, especialmente en una población joven y laboralmente activa como son en muchos casos los pacientes con SPI, les dedicaremos un apartado especial. Además de estos efectos secundarios independientes de la indicación con que se utilicen, hay un efecto adverso especial, exclusivo del tratamiento del SPI, el fenómeno de aumento o *augmentation*, que por su repercusión merecerá también un apartado propio.

Ataques súbitos de sueño

Los ataques súbitos de sueño fueron descritos inicialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con medicación dopaminérgica. En el SPI, en torno al 33 % de los pacientes sufren ataques súbitos de sueño (frente al 20 % de los controles sanos). Se han descrito ataques súbitos de sueño en sujetos tratados con todos los agentes dopaminérgicos (tanto levodopa como agonistas) y no está claro que sean más o menos frecuentes con uno u otro fármaco, e, incluso, si están en relación directa con el propio fármaco o con la patología (enfermedad de Parkinson o SPI) que motiva el tratamiento. En cualquier caso, este problema es más frecuente en los pacientes con un índice más elevado en la escala de somnolencia de Epworth, de sexo masculino, con escaso tiempo de sueño nocturno y de mayor edad.

En relación con este efecto secundario, conviene hacer las siguientes recomendaciones:

- ▶ Antes de prescribir un agente dopaminérgico se debe advertir a los enfermos de la posible aparición de ataques súbitos de sueño.
- ▶ Si un paciente experimenta un ataque súbito de sueño durante el tratamiento con agentes dopaminérgicos deberá reducirse la dosis del fármaco. Si es necesario, se evitará la administración diurna del fármaco.
- ▶ Si el ataque súbito de sueño tiene lugar al inicio del tratamiento se intentará cambiar el fármaco por otro agente dopaminérgico, preferiblemente de vida media más larga o directamente por un fármaco de otro grupo. También puede considerarse la administración concomitante de un agente estimulante del sistema nervioso central como el metilfenidato o el modafinilo.

Trastornos del control de impulsos (TCI)

Bajo este epígrafe se incluyen una serie de alteraciones del comportamiento tales como ludopatía, hipersexualidad inadecuada, compra compulsiva, atracones de comida, abuso de medicación y la aparición de conductas estereotipadas, repetitivas e inútiles (*punding*). Todas ellas se han descrito en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agentes dopaminérgicos, fundamentalmente con agonistas dopaminérgicos, existiendo una relación clara con la dosis del fármaco. La fisiopatología de este trastorno es desconocida, pero parece relacionarse con la excesiva estimulación de la vía dopaminérgica mesolímbica.

Dado que las dosis de fármacos dopaminérgicos utilizadas para el tratamiento del SPI son mucho más bajas que en la enfermedad de Parkinson, en un principio se afirmó que este problema no ocurría al usarlos con esta indicación. Sin embargo, la revisión exhaustiva de series de pacientes ha demostrado que esta hipótesis no era correcta y que el TCI se da también en los pacientes con SPI con una prevalencia

que oscila entre el 6 y el 17 % según los estudios⁸⁰⁻⁸². El problema es más frecuente cuanto mayor es la dosis del fármaco, más precoz el inicio de los síntomas de SPI y mayor la duración del tratamiento dopaminérgico. Otros factores de riesgo para la aparición de TCI son el sexo femenino, el estrés, la depresión, el trastorno del sueño y los antecedentes familiares o personales de ludopatía. Hasta ahora, todos los estudios indican que el problema se resuelve al retirar el agente dopaminérgico.

Hasta el momento, no se ha encontrado un incremento de TCI en pacientes con SPI tratados con fármacos no dopaminérgicos, aunque es posible que la duración de estos estudios haya resultado insuficiente.

Se recomienda informar al paciente de la posibilidad de desarrollar este efecto adverso antes de prescribir un agonista dopaminérgico, especialmente en los individuos con antecedentes familiares o personales de riesgo, ya que, con frecuencia, los pacientes no relacionan estos síntomas con el tratamiento y no lo comunican. En el caso de producirse un TCI que afecte a la calidad de vida o que represente un problema, la dosis del agonista dopaminérgico debe reducirse hasta que cese. En caso de no conseguirlo, lo sustituiremos por un fármaco no dopaminérgico. Hay que tener siempre en cuenta que los pacientes habitualmente van a negar o minimizar este problema, por lo que solo podremos estar seguros de si existe o no y de su magnitud preguntando discretamente a sus familiares más directos.

Fenómeno de aumento o *augmentation*

El fenómeno de aumento es una complicación del tratamiento del SPI que se caracteriza por⁸³:

- ▶ Anticipo en la hora de aparición de los síntomas, haciéndolo a horas cada vez más tempranas de la tarde.
- ▶ Aumento en la intensidad de los síntomas.
- ▶ Expansión de los síntomas a partes del cuerpo previamente no afectadas.
- ▶ Acortamiento de la latencia hasta la aparición de síntomas en cuanto se inicia el reposo.

Fue descrito inicialmente durante el tratamiento con levodopa. Un 73 % de los pacientes con SPI tratados con este fármaco presentaron con el tiempo un empeoramiento de sus síntomas que se atribuyó a la acción de la levodopa⁸⁴. Posteriormente se ha descrito con todos los fármacos dopaminérgicos investigados. Aunque no existen estudios comparativos, parece claro que se induce con más frecuencia con levodopa que con agonistas dopaminérgicos. Tampoco la tasa de incidencia parece ser igual con todos los agonistas: aquellos con acción más sostenida, como cabergolina o rotigotina, son los que inducen este efecto secundario con menos frecuencia.

Parece existir una clara relación entre el fenómeno de aumento y los fármacos de acción dopaminérgica, pues su incidencia es menor cuando se utilizan otros fármacos para tratar el SPI. En un estudio doble ciego de un año de seguimiento que comparó pramipexol a dosis de 0,25 y 0,5 mg/d frente a pregabalina 300 mg/d, la tasa de fenómeno de aumento con pramipexol fue de un 5,5 % con la dosis de 0,25 mg/d y del 7 % con la de 0,5 mg/d, mientras que con pregabalina fue de un 2,2 %. Esta tasa observada con pregabalina es similar a la descrita en los brazos placebo de los ensayos clínicos. Excepcionalmente se han descrito también casos de fenómeno de aumento inducidos por tramadol⁸⁵.

Con frecuencia, el fenómeno de aumento se inicia como una tolerancia farmacológica, es decir, como una disminución de la respuesta terapéutica al fármaco que inicialmente fue eficaz^{83,86}. Posteriormente, de forma característica, se aprecia una respuesta paradójica a este fármaco, pues cualquier incremento en su dosis ocasiona un empeoramiento de los síntomas, mientras que la reducción de dosis conduce a su mejoría. Con el tiempo puede llegar a constituir una complicación importante y obligar a cambiar de tratamiento, de modo que constituye la principal causa de fracaso terapéutico en el SPI.

Entre las medidas preventivas del fenómeno de aumento se encuentran el evitar los valores bajos de hierro y evitar en lo posible la coadministración de antidepresivos, antidopaminérgicos y antihistamínicos. En general, todos los tratamientos dopaminérgicos conllevan un cierto riesgo de desencadenar este fenómeno, por lo que hay que tenerlo en cuenta al iniciarlos. Los fármacos de vida media más larga o con efectos más sostenidos se asocian a un menor riesgo de sufrir esta complicación. Por otro lado, es importante utilizar la dosis mínima que resulte eficaz, entendiendo que educar a los pacientes a tolerar un cierto nivel de síntomas es siempre mejor que incrementar la dosis de la medicación con el fin de eliminarlos completamente. Siempre que sea posible, esta dosis no debe exceder 0,5 mg/d para pramipexol, 2 mg/d para ropinirol, 3 mg/d para rotigotina y 200 mg dos veces por semana para levodopa.

Una vez instaurado el fenómeno de aumento, es aconsejable reducir progresivamente la dosis del fármaco causal. No se recomienda su interrupción brusca porque puede ser contraproducente. En general suele ser difícil interrumpir un tratamiento si no se provee una cobertura con otro fármaco. Sin embargo, esto es posible en algunos casos siempre que se dé al paciente un alto grado de apoyo y de educación. Si el fenómeno de aumento es aún leve se puede cambiar el agonista dopaminérgico inductor por otro de efecto más sostenido, pero siempre manteniendo un seguimiento cuidadoso del paciente, pues puede volver a desarrollar fenómeno de aumento con el nuevo fármaco. En casos más graves, será preferible introducir lentamente otro medicamento con un mecanismo de acción diferente.

FÁRMACOS DOPAMINÉRGICOS

Levodopa

A) Farmacología básica

La levodopa es el precursor de la dopamina. Se absorbe rápidamente en el intestino delgado por un mecanismo competitivo con otros aminoácidos, por lo que su absorción se enlentece cuando se acompaña de alimentos, sobre todo si son ricos en proteínas. Su concentración plasmática máxima se alcanza entre 0,5 y 2 horas, según se administre o no con alimentos. Si se administra sola sufre una rápida transformación periférica a dopamina por acción de la dopa-descarboxilasa, lo que se evita administrándola conjuntamente con un inhibidor de esta enzima, bien carbidopa o bien benserazida, con el fin de aumentar la cantidad de fármaco que alcanza el sistema nervioso central y disminuir los efectos secundarios, fundamentalmente náuseas y vómitos, que ocasiona una gran cantidad de dopamina periférica. Atraviesa la barrera hematoencefálica utilizando el mismo transportador que utiliza en la mucosa intestinal. Su vida media plasmática es muy corta, entre 1 y 3 horas. Una vez en el cerebro, se acumula en las terminaciones sinápticas, transformándose en dopamina.

B) Levodopa en el síndrome de piernas inquietas

Se han publicado ocho estudios doble ciego con levodopa en el SPI idiopático (dos de ellos incluían también pacientes con uremia), cuatro controlados con placebo⁸⁷⁻⁹⁰, tres comparándola con un agonista dopaminérgico (pergolida⁹¹, cabergolina⁹² o pramipexol⁹³) y uno con valproato⁹⁴. En total se han incluido 521 pacientes en estos estudios, con un periodo de seguimiento corto, inferior a 12 semanas. Todos, salvo el comparativo con cabergolina, que es de nivel I de evidencia, incluyeron un escaso número de pacientes (entre 5 y 32) y fueron estudios cruzados, en los que el mismo paciente tomó sucesivamente las dos sustancias que se comparaban, abiertos, por lo que los consideramos de nivel IV. Tres estudios utilizaron una dosis fija de 200/50 mg de levodopa/benserazida, mientras que en los cinco restantes se permitía un ajuste de dosis de entre 100/25 mg de levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa hasta 200/50 mg en dos de ellos, 300/75 mg en otros dos y 400/100 mg en el quinto.

La levodopa consiguió una reducción en la intensidad de los síntomas del SPI significativamente mayor que el placebo. En una escala analógica visual de 0 a 10, levodopa consiguió una mejoría media de 1,35 puntos (IC 95 % 0,5-2,18) mayor que el placebo. El índice de PLM medidos mediante PSG se redujo con levodopa en 26,28 más que con placebo (IC 95 % 22,02-30,53/h; $p < 0,0001$). En dos de los estudios se valoró la impresión del investigador (escala CGI-I), encontrándose una mejoría con levodopa significativamente mayor que con placebo. La calidad del sueño medida mediante una escala analógica visual de 10 cm mejoró 0,92 cm más con levo-

dopa que con placebo (IC 95 % 0,52-1,33; $p < 0,00001$) y la calidad de vida media mediante una escala analógica visual mejoró en promedio 3,23 cm más que con placebo (IC 95 % 1,64-4,82; $p < 0,0001$).

Los abandonos por efectos secundarios fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con levodopa que con placebo (OR 2,61; IC 95 % 1,35-5,04; $p = 0,004$). El principal efecto secundario fueron las náuseas.

En los estudios controlados con otro agonista dopaminérgico, la eficacia de levodopa fue inferior tanto a la de pergolida como a la de cabergolina y a la de pramipexol.

En el estudio comparativo con valproato se obtuvo una eficacia clínica similar con ambos fármacos, pero solo se consiguió reducir los PLM con levodopa.

La principal complicación del tratamiento con levodopa es la aparición del fenómeno de aumento. Esta es una complicación a largo plazo que no ha sido valorada en los estudios controlados dada su escasa duración. En series clínicas de seguimiento a largo plazo la frecuencia de este fenómeno alcanza hasta a un 60-100 % de los pacientes tratados, dependiendo de las dosis y de la duración del tratamiento. Por este motivo solo se recomienda en caso de síntomas intermitentes y no se debería superar una dosis de 100-200 mg/d⁹⁵.

C) Conclusiones

- ▶ Levodopa, a dosis entre 100 y 200 mg administrados 1 hora antes de acostarse, es eficaz a corto plazo.
- ▶ Levodopa ha demostrado también eficacia en estudios de nivel III a largo plazo (30 semanas).
- ▶ Levodopa es inferior a los agonistas dopaminérgicos pergolida, cabergolina y pramipexol.
- ▶ El uso de levodopa se asocia a un riesgo muy elevado de sufrir el fenómeno de aumento, por lo que solo se recomienda como tratamiento de rescate en caso de síntomas ocasionales y en cortos periodos de tiempo sin superar una dosis de 100-200 mg como máximo 2 días por semana.

Agonistas dopaminérgicos (tablas VIII y IX)

Son compuestos sintéticos, con estructura química parecida a la de la dopamina, capaces de estimular los receptores monoaminérgicos, con especial predilección por los dopaminérgicos aunque con distinta afinidad por los distintos subtipos, sin precisar de ninguna biotransformación previa. Según su estructura química se clasifican en:

- ▶ Ergóticos: derivados de la ergotamina:
 - Bromocriptina: antagonista del grupo D1 y estimulante D2, con efecto serotoninérgico y adrenérgico.
 - Lisurida: estimulante D2 y efecto serotoninérgico.
 - Pergolida: potente estimulante D2-D3 y débil D1 y serotoninérgico.
 - Cabergolina: potente estimulante D2-D3 y débil serotoninérgico y adrenérgico.
- ▶ No ergóticos: con estructura química no relacionada con la ergotamina:
 - Ropinirol: estimulante D2 y en menor medida D3.
 - Pramipexol: estimulante D2 y en mayor medida D3.
 - Rotigotina: estimulante dopaminérgico de amplio espectro, D1 a D5, débil estimulante serotoninérgico 5-HT_{1A} y antagonista adrenérgico alfa_{2B}.
 - Sumanirol: estimulante D2.

Agonistas dopaminérgicos ergóticos

Fueron los primeros en descubrirse e investigarse tanto en la enfermedad de Parkinson como posteriormente en el SPI. Sin embargo, la constatación de que, debido a su estructura ergótica, pueden provocar vasoespasmo distal, serositis y fibrosis retroperitoneal, pleural, pericárdica y valvular cardíaca, especialmente esta última por su potencial gravedad, ha limitado notablemente su uso. Esta complicación posiblemente se debe a la acción de los fármacos de este grupo sobre los receptores de serotonina 5-HT_{2B} de los miocitos vasculares, cardíacos y de otras serosas, que induce su proliferación y posterior transformación fibrótica.

En la actualidad, bromocriptina, lisurida y pergolida están retirados del mercado por este motivo. Solo disponemos de cabergolina, pero su utilización queda limitada por la necesidad de hacer controles periódicos con radiografía de tórax y ecocardiograma con el fin de detectar precozmente esta grave complicación en caso de que se produzca.

A pesar de su escasa utilidad práctica actual, hemos decidido revisar los estudios realizados en SPI con los fármacos de este grupo por su trascendencia histórica, dado que, al ser los primeros en realizarse, fueron los que sentaron las bases metodológicas para la investigación científica del tratamiento de esta enfermedad y los excelentes resultados obtenidos a corto plazo dieron el espaldarazo definitivo a la hipótesis fisiopatológica dopaminérgica.

Pergolida

A) Farmacología básica

Se absorbe completamente tras su administración oral y circula unida a proteínas plasmáticas en un 95 %. Se metaboliza en el hígado y los metabolitos se excretan

por el riñón. Aunque su vida media es de 27 horas, se calcula que su efecto terapéutico es de unas 6-8 horas.

B) Pergolida en el síndrome de piernas inquietas

Un primer estudio de nivel II doble ciego, randomizado y con grupo control que incluyó 30 pacientes con SPI idiopático tratados durante 1 mes, demostró que una dosis de pergolida de 0,50 mg tomada 2 horas antes de acostarse era más eficaz que el placebo para reducir las molestias relacionadas con el SPI⁹⁶. Los estudios PSG mostraron mayor tiempo de sueño y menos PLMS en los pacientes tratados con pergolida.

Un segundo estudio de nivel I doble ciego, randomizado y controlado con placebo, que incluyó 100 pacientes con SPI idiopático, demostró que la administración de 0,25 a 0,75 mg de pergolida 2 horas antes de acostarse conseguía una mejoría subjetiva, significativamente mayor que la obtenida con placebo, de los síntomas del SPI medidos mediante las escalas IRLS, PGI (*Patient Global Impression*) y CGI (*Clinical Global Impression*) y una mejoría objetiva al evidenciarse una disminución del índice de PLMS asociados a microdespertares⁹⁷. Un 68 % de los pacientes tratados con pergolida obtuvieron una importante mejoría sintomática, lo que solo ocurrió en un 15 % de los tratados con placebo. Sin embargo, los estudios PSG no demostraron una mejoría en la eficacia del sueño. El fármaco fue bien tolerado y los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, cefalea, dolor abdominal y vómitos. Este estudio se continuó con un estudio abierto de seguimiento y se demostró que el efecto obtenido se mantenía a los 12 meses, siendo la dosis media utilizada de 0,52 mg/noche.

Finalmente, un estudio nivel II comparó pergolida con levodopa y reveló que 0,125 mg de pergolida por la noche proporcionaban mejoría completa de los síntomas en un 82 % de los pacientes mientras que esto solo lo conseguían un 9 % de los pacientes tratados con 250 mg de levodopa. Esta diferencia también se observó en la reducción de los PLM (79 % con pergolida vs 45 % con levodopa) en el PSG⁹¹.

Considerando globalmente todos los estudios citados, pergolida consiguió una reducción de 11,7 puntos respecto a placebo en la escala IRLS (95% CI: -14,80,-8,60)⁹⁸.

Un estudio de clase IV realizado en 22 pacientes con SPI tratados con pergolida durante 1 año, con una dosis final media de 0,37 mg/d, encontró una frecuencia de fenómeno de aumento de un 27,3 %⁹⁹. Otro estudio encontró una prevalencia de fenómeno de aumento con pergolida de un 35 % a los 10 años, con una tasa anual del 5 %¹⁰⁰.

C) Conclusiones

- ▶ Pergolida a dosis de entre 0,25 y 0,75 mg/d es un fármaco eficaz para el tratamiento a corto plazo.

- ▶ Pergolida ha demostrado eficacia en estudios de nivel III a 1 año.
- ▶ Pergolida es más eficaz que levodopa en el tratamiento del SPI.
- ▶ Pergolida se asocia a un riesgo elevado de inducir fenómeno de aumento.
- ▶ Actualmente pergolida no se encuentra disponible en España y otros países debido al riesgo de fibrosis valvular cardiaca.

Cabergolina

A) Farmacología básica

Tras su administración oral se absorbe completamente y circula unida a proteínas plasmáticas en un 40 %. Se metaboliza en el hígado y los metabolitos se excretan por la orina y las heces. Su vida media oscila entre 63-110 horas y se calcula que su efecto terapéutico persiste entre 26 y 38 horas.

B) Cabergolina en el síndrome de piernas inquietas

Un estudio de nivel I randomizado, doble ciego y multicéntrico, de 5 semanas de duración que incluyó a 85 pacientes, demostró que la administración de una dosis de cabergolina de 0,5 a 2 mg antes de acostarse conseguía una mejoría significativamente mayor al placebo en las escalas subjetivas diseñadas para la evaluación de la gravedad e impacto diario del SPI¹⁰¹. El beneficio fue proporcional a la dosis, máximo con la de 2 mg/noche, con la que un 36,4 % de los pacientes quedó asintomático y se mantuvo así al año de seguimiento. Un 13 % de los pacientes abandonaron por efectos secundarios y un 10 % sufrieron el fenómeno de aumento.

Un estudio de nivel II controlado con placebo en 40 pacientes con síntomas moderados o intensos, tratados con 2 mg/noche durante 5 semanas, confirmó la mejoría clínica medida con la escala IRLS, de calidad de vida y calidad de sueño nocturno, y además en parámetros PSG como el índice de PLMS, el tiempo total de sueño y la eficacia de sueño¹⁰². Los efectos secundarios incluyeron náuseas, vómitos y fatiga, pero fueron leves y poco frecuentes.

Analizando en conjunto estos dos estudios, cabergolina consiguió una reducción de 11,49 puntos en la escala IRLS con respecto a placebo (IC 95 % -15,14, -7,84)⁹⁸.

En un estudio abierto (nivel III) que siguió 302 pacientes durante 26 semanas también se objetivó una mejoría clínica con 1,5 mg/día de cabergolina¹⁰³.

Finalmente, un estudio multicéntrico, randomizado y controlado (nivel I), que incluyó 361 pacientes, comparó cabergolina con levodopa durante 30 semanas⁹². La mejoría clínica fue superior con 2 o 3 mg de cabergolina que con 200 o 300 mg de levodopa (-16,1 vs -9,6 puntos en la escala IRLS; $p < 0,0001$), mientras que los

efectos secundarios típicos de los agentes dopaminérgicos fueron más frecuentes con cabergolina. Levodopa indujo fenómeno de aumento con más frecuencia (9,8 %) que cabergolina (4 %).

C) Conclusiones

- ▶ Cabergolina a dosis de entre 0,5 y 3 mg/d, con una media de 2 mg/d, es un fármaco eficaz en el tratamiento a corto plazo del SPI.
- ▶ Cabergolina ha demostrado también eficacia a largo plazo (1 año).
- ▶ Cabergolina es más eficaz, pero peor tolerada, que levodopa en el tratamiento del SPI.
- ▶ Cabergolina se asocia a bajo riesgo de inducir fenómeno de aumento.
- ▶ Debido al riesgo de fibrosis valvular cardíaca se debe dejar como una de las últimas medidas terapéuticas. Si se prescribe deben realizarse controles radiográficos de tórax y ecocardiogramas periódicos.

Agonistas dopaminérgicos no ergóticos

No son derivados de la ergotamina y por tanto carecen del efecto sobre las serosas que ha condenado al abandono a los ergóticos. En este momento constituyen la única opción terapéutica real en el grupo de los agonistas dopaminérgicos.

Ropinirol

A) Farmacología básica

Tras la administración oral, se absorbe rápidamente alcanzando su concentración máxima en aproximadamente 1,4 horas. Su biodisponibilidad es del 50 % y su vida media cercana a las 6 horas. La fijación a proteínas plasmáticas es baja e independiente de la concentración plasmática. Ropinirol se metaboliza fundamentalmente por vía hepática, mediante oxidación por citocromos P450, especialmente CYP1A2. Puede interactuar con fármacos que utilizan esta vía metabólica, especialmente los macrólidos. También los estrógenos pueden elevar sus niveles plasmáticos. No interactúa con teofilina. No precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, pero sí se debe considerar en pacientes con insuficiencia hepática.

B) Ropinirol en el síndrome de piernas inquietas

Se han realizado diez¹⁰⁴⁻¹¹¹ estudios controlados así como tres estudios de larga duración¹¹²⁻¹¹⁴. En conjunto, estos estudios muestran que ropinirol en una dosis media de 2,1 mg/d es eficaz para el tratamiento de los síntomas sensitivomotores del SPI primario. Asimismo, en uno de los estudios se obtuvo una mejoría significativa de la calidad de vida con respecto al inicio del tratamiento¹⁰⁹, así como una mejoría de

los síntomas de ansiedad, según medición con la escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Rating Scale*). Además, ropinirol consiguió mejorías significativas en los parámetros subjetivos (escalas de evaluación) de alteración del sueño. Los efectos adversos principales fueron náuseas, somnolencia, fatiga y depresión.

En un metanálisis de estos estudios, la reducción en la puntuación de la escala IRLS conseguida por ropinirol respecto a placebo fue de 4,19 puntos (IC 95 % -5,40,-2,97)⁹⁸.

En un estudio de 36 semanas se encontró una incidencia de fenómeno de aumento del 1,5 %, aunque es posible que el índice real sea mayor ya que no se preguntó específicamente por esta complicación¹¹³. En este sentido, en un estudio más reciente controlado con placebo durante 6 meses y una dosis media de 1,8 mg/d, la incidencia de fenómeno de aumento fue del 4 %, siendo clínicamente significativo en un 3 %¹¹⁴. Al final de los 6 meses, la diferencia en el grado de eficacia clínica entre ropinirol y placebo era aún estadísticamente significativa pero escasa (-2,5 puntos en la escala IRLS).

C) Conclusiones

- ▶ Ropinirol, a dosis de entre 0,5 y 4 mg/d, con una media de 2 mg/d, ha demostrado mediante estudios de nivel I ser eficaz a corto plazo en el tratamiento del SPI.
- ▶ Ropinirol ha demostrado también eficacia en el tratamiento a largo plazo (1 año) en estudios de nivel III.
- ▶ Ropinirol se asocia a un moderado riesgo de inducir fenómeno de aumento.
- ▶ Los efectos secundarios, fundamentalmente las náuseas, parecen ser más frecuentes que con otros agonistas dopaminérgicos. Habitualmente son proporcionales a la dosis, de intensidad leve y transitorios.

Pramipexol

A) Farmacología básica

Tras la administración oral se absorbe de manera rápida y completa, siendo su biodisponibilidad superior al 90 %. La concentración plasmática máxima se alcanza en 1-3 horas y la vida media de eliminación es de 8-12 horas. No se fija de manera significativa a las proteínas plasmáticas. Solo el 10 % del fármaco sufre metabolismo hepático, mientras que el 90 % se elimina directamente por el riñón, por lo que precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. De este modo, el riesgo de interacciones farmacológicas a nivel hepático es bajo. Sin embargo, existen diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad y el sexo y puede interactuar con otros fármacos como la cimetidina, posiblemente por competición en los sistemas de excreción renal.

B) *Pramipexol en el síndrome de piernas inquietas*

Se han publicado 17 estudios en los que interviene pramipexol en el tratamiento del SPI, de los cuales 10 son de nivel I¹¹⁵⁻¹²⁹.

En el SPI primario, el pramipexol (0,25-0,75 mg) ha demostrado ser capaz de mejorar los síntomas de SPI medidos con la escala IRLS de manera notable a corto plazo. En los estudios se detecta una mejoría de la calidad de vida en mediciones realizadas con la SF-36 y la escala de calidad de vida del SPI *Restless Legs Syndrome Quality of Life Scale* (RLSQoL), así como mejorías no significativas en depresión y ansiedad (*Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety subscale*, HADS-A)¹²¹⁻¹²⁶.

En el metanálisis de estos estudios, pramipexol consiguió una reducción de 5,16 puntos en la escala IRLS respecto a placebo (IC 95 % -6,87, -3,45)⁹⁸.

En los estudios de sueño, pramipexol mejoró los PLM y la latencia de sueño, pero no la eficiencia de sueño ni el tiempo total de sueño^{120,130}.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, cefalea, insomnio, somnolencia e inestabilidad.

En un estudio randomizado doble ciego controlado con placebo de 6 meses de duración se demostró que la eficacia se mantiene durante este tiempo.

Dos estudios controlados han aportado datos sobre la capacidad de pramipexol para inducir fenómeno de aumento. El primero encontró una incidencia del 9,2 % a los 6 meses comparada con el 6 % del placebo. En este estudio, la mejoría de síntomas en la escala IRLS fue de -13,7 frente a -11,1 en el grupo placebo ($p = 0,0077$)¹¹⁹. El segundo, en el que se comparó la eficacia y seguridad durante 52 semanas de 300 mg/d de pregabalina frente a dos dosis fijas de pramipexol (0,25 mg y 0,5 mg), se observó una incidencia del fenómeno de aumento superior para pramipexol que para pregabalina¹³¹. La frecuencia a las 52 semanas era superior cuanto más elevada era la dosis de pramipexol (5,3 % y 7,7 %, para las dosis de 0,25 mg/d y 0,5 mg/d de pramipexol respectivamente, mientras que fue del 2,2 % con 300 mg/d de pregabalina).

C) *Conclusiones*

- ▶ Pramipexol, a dosis de entre 0,25 y 0,75 mg/d, ha demostrado mediante estudios de nivel I ser eficaz en el tratamiento a corto plazo del SPI.
- ▶ Pramipexol ha demostrado mediante estudios de nivel III ser eficaz para tratar los síntomas de SPI a largo plazo (1 año).
- ▶ Pramipexol tiene una eficacia similar a pregabalina en estudios de 1 año de seguimiento.

- ▶ Pramipexol se asocia a un riesgo moderado de inducir fenómeno de aumento.
- ▶ La tolerabilidad de pramipexol es buena y los efectos adversos observados son los característicos de los agentes dopaminérgicos.

Rotigotina

A) Farmacología básica

Rotigotina se administra como un parche de liberación transdérmica continua, lo que permite una estabilidad en sus niveles plasmáticos y una estimulación sostenida de todos los subtipos de receptores dopaminérgicos. Este paradigma de estimulación dopaminérgica continua parece ser más fisiológico y en la enfermedad de Parkinson ha demostrado inducir menos discinesias, que son una de las principales complicaciones del tratamiento dopaminérgico a largo plazo en esta enfermedad. Rotigotina se metaboliza en el hígado, usando diversas vías metabólicas sin que haya ninguna predominante, lo que disminuye su potencial de interacción con otros fármacos.

B) Rotigotina en el síndrome de piernas inquietas

Los estudios con rotigotina se han realizado con la formulación de liberación transdérmica mediante un parche cada 24 horas con dosis de 0,5 a 4 mg aplicado por la mañana. Se han publicado ocho trabajos sobre el uso de la rotigotina en el SPI de nivel I, III y IV, de los cuales cuatro fueron estudios randomizados controlados con placebo, que incluyeron 1.371 pacientes¹³²⁻¹³⁵, y cuatro fueron estudios abiertos, uno de ellos en un solo centro¹³⁶ y otro multicéntrico, con evaluación al año¹³⁷, 2 años¹³⁸ y 5 años¹³⁹ de seguimiento.

En el SPI primario la rotigotina a dosis de 2-3 mg/24 horas ha mostrado una eficacia estadísticamente significativa frente a placebo, con mejorías de entre 13,7 y 17,5 en la escala IRLS en los estudios a corto plazo y hasta de 18,7 puntos en los estudios abiertos a largo plazo. En el metanálisis de los cinco estudios a corto plazo, rotigotina consiguió una reducción de 6,98 puntos en la escala IRLS con respecto a placebo (IC 95 % -8,99, -4,96)⁹⁸.

Asimismo, todos los estudios muestran mejorías significativas en la escala de calidad de vida de SPI, obteniéndose las mejores puntuaciones con las dosis de 2 y 3 mg. A largo plazo, un 39 % de los pacientes seguidos durante 5 años y un 16 % del total de los que entraron en el estudio estaban libres de síntomas, con puntuaciones en la escala IRLS dentro del rango de la normalidad.

Solo un estudio valoró el efecto de rotigotina sobre los parámetros de sueño mediante PSG¹³⁵. El tratamiento con rotigotina consiguió una reducción estadísticamente significativa respecto al placebo en el índice de PLM de tiempo en cama y de

microdespertares asociados a PLM. El 39 % de los pacientes tratados con rotigotina presentaron un índice PLM inferior a 5 al final del estudio, lo que no se observó en ninguno de los pacientes que tomaron placebo. Sin embargo, otras variables PSG como la eficiencia del sueño o la latencia de inicio del sueño no mostraron diferencias entre ambos grupos.

En cuanto al tratamiento a largo plazo, resultó particularmente llamativa una baja tasa de permanencia. Solo un 43 % (123 de 295) de los pacientes que iniciaron el estudio de seguimiento seguían en él a los 5 años. La mayoría de los abandonos se produjo por reacciones adversas (30 %) mientras que solo un 11 % lo hicieron por falta de eficacia. El efecto secundario más frecuente fue la reacción cutánea en el sitio de aplicación del parche, responsable por sí sola de un 19 % de los abandonos, cuya incidencia fue disminuyendo a medida que transcurría el tiempo (37 % en el primer año, 17 % en el segundo año, 14 % en el tercero y menos del 6 % a partir del cuarto año). Se documentó la aparición del fenómeno de aumento clínicamente significativo en un 13 % de todos los pacientes, con una clara relación con la dosis, pues un 5 % tomaban de 1 a 3 mg/d y un 8 % 4 mg/24 h. El fenómeno de aumento fue causa de abandono del estudio en el 4 % de los pacientes.

En un análisis retrospectivo sobre la incidencia del fenómeno de aumento en dos estudios con rotigotina, uno randomizado doble ciego y otro abierto con un tiempo de seguimiento máximo de 18 meses, se detectó esta complicación en un 1,5 y un 2,9 % respectivamente, sin que ningún paciente abandonase por esta causa¹⁴⁰.

C) Conclusiones

- ▶ Rotigotina en parche transdérmico a dosis de 1 a 3 mg/d ha demostrado en estudios de nivel I ser eficaz para el tratamiento a corto plazo del SPI.
- ▶ Rotigotina ha demostrado en estudios de nivel III ser eficaz para el tratamiento del SPI a largo plazo (5 años).
- ▶ La frecuencia del fenómeno de aumento es posiblemente algo menor que la de los agonistas dopaminérgicos orales, aunque no existen estudios comparativos.
- ▶ El efecto secundario más frecuente es la irritación cutánea local. La frecuencia de efectos secundarios dopaminérgicos, como las náuseas, parece ser inferior a la observada con otros agonistas.

Otros agonistas dopaminérgicos

Se han realizado estudios, generalmente con bajo nivel de evidencia (III o IV) con otros muchos agonistas dopaminérgicos. Hemos detectado cinco estudios con agonistas ergóticos (dihidroergocriptina¹⁴¹, bromocriptina¹⁴², lisurida^{143,144} y tergurida¹⁴⁵) y tres con no ergóticos (piribedil¹⁴⁶, talipexol¹⁴⁷, sumarinol¹⁴⁸), pero salvo el estudio con sumanirol, el resto se pueden considerar anecdóticos debido a un pobre diseño

metodológico y se pueden sacar pocas conclusiones de ellos. Por otra parte, dado que la mayoría de estos fármacos no están disponibles en el mercado, hemos optado por no entrar en profundidad a analizarlos.

El sumarinol es el único agonista D2 que ha demostrado no ser eficaz a las dosis estudiadas para el tratamiento del SPI idiopático, según se desprende de un único estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo (nivel I), que incluyó 270 pacientes y en el que se utilizaron dosis de hasta 4 mg¹⁴⁸. Este fármaco no ha llegado a estar disponible en el mercado.

3.3. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Incluimos en este apartado una serie de fármacos que por distintos mecanismos son capaces de reducir la excitabilidad de neuronas y redes neuronales hiperactivas, lo que los hace útiles para tratar la epilepsia y, en muchas ocasiones, el dolor neuropático. Esta última vertiente ha llevado a que algunos de ellos fueran estudiados en el SPI, consiguiéndose con uno de los grupos unos resultados muy aceptables.

MODULADORES ALFA₂-DELTA

Las gabapentinoides son moléculas con estructura relacionada con el neurotransmisor GABA pero que paradójicamente no interactúan significativamente con las vías GABAérgicas, ya que ni tienen efecto agonista sobre los receptores ni son capaces de estimular la liberación de GABA. Su mecanismo de acción principal es la modulación de una subunidad auxiliar del canal de calcio activado por voltaje presináptico, la subunidad alfa₂-delta, muy abundante en el neocórtex, el hipocampo y el asta posterior medular. Al unirse a esta subunidad disminuye el flujo de Ca⁺⁺ en la terminal presináptica, frenando la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana de la terminal e inhibiendo la liberación de neurotransmisores. Estos fármacos muestran una predilección por las sinapsis más activas, frenando así preferentemente la actividad de las redes neuronales hiperexcitables implicadas en la génesis de trastornos como la epilepsia o el dolor neuropático. Su utilidad bien demostrada en este campo los convertía en buenos candidatos para tratar de aliviar las molestias asociadas al SPI. Además, su efecto ansiolítico y sedante reforzaba la hipótesis de su posible utilidad en este campo al intuirse que podrían mejorar la calidad de sueño.

El primer fármaco desarrollado de este grupo fue la gabapentina, que presentaba dos problemas fundamentales: una absorción intestinal saturable, que disminuye su biodisponibilidad al aumentar la dosis, y una vida media corta, que obliga a su utilización en tres dosis diarias para tratar la epilepsia, que es la indicación con la que nació. Para obviar estos inconvenientes se desarrolló la pregabalina, cuya absorción es proporcional a la dosis, sin ningún fenómeno de saturación, alcanzando una biodisponibilidad de un 90 %, y cuya vida media permite su administración en dos dosis en el tratamiento de la epilepsia. En los últimos años se ha desarrollado la gabapentina enacarbil, un profármaco de gabapentina con una cinética lineal. Tanto gabapentina como pregabalina son hidrosolubles y circulan disueltas en el plasma,

sin unirse a proteínas y se eliminan inalteradas por vía renal. Además, no tienen ningún efecto inductor sobre el metabolismo hepático. Por estos motivos, su potencial de interacciones con otros fármacos es escaso, pero pueden acumularse en pacientes con insuficiencia renal, en los que será necesario realizar un ajuste de dosis.

Los efectos secundarios más frecuentes de los fármacos de este grupo son mareos, vértigo, fatiga, confusión, somnolencia y edema periférico. La incidencia e intensidad de estos efectos secundarios puede reducirse significativamente con un escalado lento y paulatino de la dosis.

Gabapentina

A) Farmacología básica

Se administra por vía oral. Su absorción se retrasa cuando se toma conjuntamente con alimentos y disminuye si se toma con antiácidos. Además, el mecanismo de absorción es saturable, lo que hace que la concentración plasmática no sea proporcional a la dosis y a mayor dosis su biodisponibilidad es menor. No se une a proteínas plasmáticas y se elimina inalterada por el riñón. Su vida media oscila entre 5 y 7 horas.

B) Gabapentina en el síndrome de piernas inquietas

En un estudio de nivel II, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, que incluyó 22 pacientes con SPI idiopático, se observó una mejoría significativa del tratamiento con gabapentina con respecto a placebo en las escalas subjetivas de SPI, de dolor, de calidad de sueño y de impresión clínica global¹⁴⁹. Los estudios PSG demostraron que la gabapentina aumentó el tiempo total de sueño, la eficiencia del mismo, el porcentaje de sueño profundo y disminuyó el número de PLM. La dosis media fue de 1.855 mg/d con un rango de entre 800 y 2.400 mg/d, administrada en dos dosis: a las 12 y a las 20 horas. El efecto secundario más frecuente fue la fatiga.

Otro estudio de nivel II comparó el efecto en un solo día y noche de 300 mg de gabapentina contra 0,5 mg de ropinirol y mostró una superioridad de la gabapentina al mejorar significativamente los síntomas del SPI y reducir el número de PLM¹⁵⁰.

C) Conclusiones

- ▶ Gabapentina a dosis de entre 800 y 2.400 mg/d repartida en dos tomas, a las 12 y a las 20 horas, ha demostrado en estudios de nivel II ser eficaz para el tratamiento de SPI a corto plazo.
- ▶ En una serie de casos (nivel IV) gabapentina mantuvo la eficacia entre 6 y 18 meses.
- ▶ No se ha estudiado la capacidad de gabapentina de inducir fenómeno de aumento.

- ▶ Gabapentina induce con frecuencia efectos secundarios, especialmente somnolencia, fatiga y mareo, sobre todo al inicio del tratamiento.

Gabapentina enacarbil

A) Farmacología básica

Gabapentina enacarbil es un profármaco de gabapentina diseñado para evitar sus dos grandes inconvenientes farmacocinéticos: su absorción saturable e impredecible por la alta variabilidad interindividual y su corta vida media. Se absorbe rápidamente mediante transportadores activos de alta capacidad monocarboxilato tipo I ampliamente distribuidos en la mucosa intestinal, consiguiendo una biodisponibilidad proporcional a la dosis y menos variable de un individuo a otro. En voluntarios sanos, el aumento de dosis de 350 a 2.100 mg de gabapentina enacarbil reduce la biodisponibilidad del 83 al 72 %, mientras que con gabapentina, un aumento de dosis de 200 a 1.400 mg supone una reducción en la biodisponibilidad del 65 al 27 %¹⁵¹. Una vez absorbida, se hidroliza rápidamente mediante esterasas inespecíficas a gabapentina, siendo el resto de las características farmacocinéticas similares a las de este fármaco.

Gabapentina enacarbil fue aprobado por la US Food and Drug Administration para el tratamiento del SPI en abril de 2011. Por el momento, no está disponible en nuestro país.

B) Gabapentina enacarbil en el síndrome de piernas inquietas

Se han publicado seis estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo (nivel I), relacionados con gabapentina enacarbil en SPI, que han incluido en total más de 1.000 pacientes¹⁵²⁻¹⁵⁷. En ellos se demuestra que una dosis de entre 600 y 1.200 mg/d de gabapentina enacarbil consigue una mejoría significativa de los síntomas subjetivos de la enfermedad, con una reducción en la puntuación de la escala IRLS de 7,2 puntos respecto a placebo ($p = 0,0001$), de la calidad de vida medida mediante la RLSQoL y de la calidad de sueño nocturno medida mediante diferentes parámetros PSG.

En dos estudios a largo plazo con 1.200 mg/d de gabapentina enacarbil se demuestra que el efecto persiste al cabo de 52 semanas y no se registran casos de fenómeno de aumento^{158,159}.

Aunque la incidencia de efectos secundarios es elevada (39-81 %), en general son de intensidad leve o moderada, habitualmente aparecen en las 2-4 primeras semanas de tratamiento y tienden a mejorar a largo plazo. Solo un 3 % de los pacientes abandonaron el tratamiento con una dosis de 1.200 mg/d¹⁵². El perfil de efectos adversos es similar al observado con gabapentina.

C) Conclusiones

- ▶ Gabapentina enacarbil ha demostrado eficacia en estudios de nivel I para el tratamiento de SPI a corto plazo.
- ▶ Gabapentina enacarbil ha demostrado eficacia en estudios de nivel III en el tratamiento de SPI a largo plazo (1 año).
- ▶ Aunque no se han registrado casos de fenómeno de aumento inducido por gabapentina enacarbil, este aspecto no ha sido estudiado de forma adecuada.
- ▶ Los efectos secundarios son frecuentes, pero en general tolerables y disminuyen con la adaptación al tratamiento.
- ▶ En el momento de escribir estas recomendaciones gabapentina enacarbil no está comercializada en España.

Pregabalina

A) Farmacología básica

La pregabalina se administra por vía oral y se absorbe de forma rápida y proporcional a la dosis, teniendo una cinética lineal y predecible. La concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 1 hora y entre 24 y 48 horas se alcanzan niveles plasmáticos estables. No se une a proteínas plasmáticas y se elimina inalterada por el riñón. Su vida media es de 6,3 horas.

B) Pregabalina en el síndrome de piernas inquietas

En el SPI primario, dos estudios de nivel I¹⁶⁰ y uno de nivel II¹⁶¹ han mostrado la eficacia terapéutica de este fármaco. En dos de ellos, dosis de pregabalina de 150-450 mg fueron superiores a placebo para mejorar los síntomas sensitivomotores del SPI, así como la calidad subjetiva del sueño. Pregabalina consiguió una reducción de 4,92 puntos en la escala IRLS con respecto a placebo.

Un estudio doble ciego, controlado, de 12 semanas de duración (nivel I), ha demostrado que 300 mg de pregabalina son más eficaces que placebo y que 0,25 y 0,5 mg de pramipexol para mejorar tanto los síntomas subjetivos de la enfermedad medidos mediante la escala IRLS y CGI, como los parámetros subjetivos y objetivos de sueño (latencia de sueño, tiempo total de sueño, sueño de fase N2, sueño de fase N3, índice de despertares asociado a PLM). El estudio se prolongó hasta la semana 52 para valorar la tasa de fenómeno de aumento en este periodo, siendo inferior con 300 mg de pregabalina (2,2 %) que con pramipexol, tanto con la dosis de 0,25 mg (5,3 %) como con la de 0,5 mg (7,7 %). Sin embargo, la frecuencia de efectos secundarios fue mayor con pregabalina que con ambas dosis de pramipexol¹³¹.

C) Conclusiones

- ▶ Pregabalina a dosis de 150-450 mg/noche es eficaz en estudios de nivel I para tratar el SPI a corto plazo.
- ▶ Pregabalina en estudios de nivel III ha demostrado eficacia a largo plazo (1 año).
- ▶ Pregabalina a dosis de 300 mg/noche es similar en eficacia a pramipexol (0,25-0,5 mg/noche) en estudios a 1 año.
- ▶ Al año de tratamiento, la tasa de fenómeno de aumento con pregabalina es baja e inferior a la observada con pramipexol.
- ▶ Pregabalina induce con frecuencia efectos secundarios, especialmente somnolencia y mareo, sobre todo al inicio del tratamiento.

OTROS ANTIEPILÉPTICOS

La carbamacepina fue el primer antiepiléptico usado en el SPI. En cuanto al resto de antiepilépticos, solo hay publicaciones anecdóticas de casos aislados que sugieren que pueden aportar un cierto beneficio clínico, pero el nivel de evidencia es escaso.

Carbamacepina

En un estudio doble ciego que incluyó 174 pacientes (nivel I), carbamacepina a dosis de entre 100 y 300 mg/d fue significativamente más eficaz que placebo para reducir el número de episodios de síntomas de SPI durante la quinta semana de tratamiento¹⁶².

En dos series clínicas abiertas con menos de 10 pacientes se observa una mejoría sintomática pero sin reducción del número de PLMS^{163,164}.

En conclusión, carbamacepina parece ser eficaz para reducir los síntomas subjetivos de SPI sin mejorar las alteraciones de sueño asociadas.

Oxcarbacepina

En un estudio, tres pacientes con SPI idiopático mejoraron con la administración de 600 mg/d de oxcarbacepina¹⁶⁵.

Valproato

Dos estudios han analizado la respuesta del SPI a valproato, en dosis entre 125 y 600 mg/d. El primero es un estudio randomizado, doble ciego, cruzado, que compara la eficacia de valproato frente a levodopa en 20 pacientes con SPI (nivel II)⁹⁴. La eficacia clínica fue similar con los dos fármacos, pero solo la levodopa fue capaz de reducir el número de PLMS. El segundo es un seguimiento de seis pacientes durante 5 meses,

en el que se observó una mejoría mantenida en los síntomas subjetivos y en la calidad de sueño, con aumento en la eficiencia del sueño e incremento del sueño N3¹⁶⁶. Dos pacientes abandonaron el tratamiento por efectos secundarios.

En conclusión, hay datos que sugieren que el valproato puede ser eficaz en algunos pacientes para tratar el SPI.

Topiramato

En un estudio abierto (nivel IV) con 19 pacientes, topiramato a dosis de entre 25 y 100 mg/d consiguió una mejoría motora en 11 y sensitiva en 13¹⁶⁷.

Lamotrigina

En un estudio, cuatro pacientes con SPI idiopático fueron tratados con lamotrigina (250-500 mg/d), observándose una respuesta clínica parcial en tres de ellos, sin cambios en el índice de PLMS¹⁶⁸.

Levetiracetam

En un trabajo, dos pacientes que habían sufrido fenómeno de aumento con agentes dopaminérgicos fueron tratados con 1.000 mg/d de levetiracetam, consiguiéndose una mejoría clínica y una reducción del índice PLMS¹⁶⁹.

3.4. OPIOIDES

A) *Farmacología básica*

La eficacia de los opioides en el SPI fue descrita ya en el siglo XVII por sir Thomas Willis, quien apreció el efecto beneficioso del láudano de Sydenham, un preparado alcohólico de opio que contenía morfina y en menor medida codeína, ampliamente utilizado como analgésico, hipnótico y ansiolítico en la farmacopea europea hasta bien entrado el siglo XX. Sin embargo, el estudio de este grupo farmacológico no ha contado con el patrocinio adecuado para conocer su utilidad pues no se han realizado estudios randomizados con estos fármacos. La evidencia que tenemos de su eficacia proviene fundamentalmente del análisis retrospectivo de series abiertas de enfermos.

El mecanismo por el que los opioides pueden mejorar el SPI es doble. Por un lado, está bien establecida la implicación de estas sustancias en la modulación de la transmisión dopaminérgica¹⁷⁰. Por otro, se sabe que en el SPI hay una disfunción del sistema opioide endógeno, puesto que se ha encontrado una disminución de beta-endorfinas y metencefalinas a nivel talámico.

El perfil de efectos secundarios es similar en todos ellos. Uno de los principales es la sedación, aunque en algunos casos puede ser de ayuda para estabilizar el sueño de estos pacientes. También inducen estreñimiento (que se puede prevenir asociando un laxante, como la lactulosa, desde el principio del tratamiento), náuseas, vómitos, mareo y retención urinaria. A dosis altas causan depresión respiratoria. A largo plazo su principal problema es la aparición de dependencia y tolerancia, aunque no parece que se dé con demasiada frecuencia en este tipo de pacientes salvo que tengan antecedentes de abuso de sustancias¹⁷¹.

Existen preparados de administración por vía oral y en forma de parches transdérmicos. Los escasos estudios realizados hasta ahora han empleado formulaciones orales.

B) *Opioides en el síndrome de piernas inquietas*

En un estudio doble ciego, cruzado con placebo, de 4 semanas de duración (2 con cada tratamiento), que incluyó 11 pacientes (nivel II), una dosis de 11,4 mg/d de oxycodona consiguió una mejoría de un 52 % en una escala propia no validada de sín-

tomas subjetivos de SPI y una reducción de los PLMS y de los PLMS acompañados de microdespertares, lo que se tradujo en un aumento de la eficacia del sueño¹⁷².

En un estudio abierto de 12 pacientes seguidos entre 15 y 24 meses, una dosis de entre 50 y 150 mg/d de tramadol (solo un paciente tomó más de 100 mg/d) consiguió bajar la mediana de 90 a 5 puntos en una escala subjetiva de síntomas que puntuaba de 0 a 100¹⁷³. Diez pacientes consideraban que tramadol era más eficaz que otros fármacos que habían tomado previamente, uno apreció una mejoría discreta y otro no notó cambio en su situación. Se ha descrito fenómeno de aumento en un paciente aislado tomando este fármaco⁸⁵.

La evidencia con metadona se limita a dos series abiertas de larga duración. En un estudio de seguimiento de 4 a 44 meses que incluyó 27 pacientes que previamente no habían respondido a fármacos dopaminérgicos, 17 permanecían en el estudio al cabo de este tiempo puntuando en la escala CGI por encima de 3¹⁷⁴. La dosis media fue de 13 mg/d al inicio del tratamiento y de 15 mg/d al final del estudio.

En un análisis retrospectivo de la base de datos del Johns Hopkins Sleep Disorders Center en Baltimore, Estados Unidos, se consideraron los datos de 77 pacientes tratados con pergolida, 164 con pramipexol y 76 con metadona de forma consecutiva entre 1997 y 2007¹⁰⁰. En el primer año abandonaron el tratamiento un 17 % de los tratados con pramipexol, un 23 % de los tratados con pergolida y un 15 % de los tratados con metadona, fundamentalmente por efectos secundarios. Pasado el primer año, la tasa anual de abandonos en este periodo, generalmente por falta de eficacia, fue muy inferior con metadona (0 %) que con pramipexol (9 %) o con pergolida (8 %). La tasa anual de fenómeno de aumento fue también inferior con metadona (0 %) que con pramipexol (7 %) y pergolida (5 %). La dosis media a los 6 meses de tratamiento con metadona fue de 10 mg/d, no se modificó en los 3 primeros años y no se observó un incremento de más de 10 mg/d al cabo de los 10 años de seguimiento.

C) Conclusiones

- ▶ Oxycodona a dosis de 11,4 mg/d fue eficaz en un estudio de nivel II para tratar a corto plazo los síntomas subjetivos y las alteraciones de sueño asociadas al SPI.
- ▶ Tramadol a dosis de entre 50 y 150 mg/d puede ser eficaz para tratar las molestias del SPI, pero solo hay un estudio de nivel IV. Se ha descrito un caso aislado de fenómeno de aumento inducido por tramadol.
- ▶ Metadona a dosis de entre 10 y 20 mg/d es eficaz en estudios de nivel IV para el tratamiento a largo plazo de los síntomas del SPI resistente a otros fármacos, sin inducir fenómeno de aumento. Por su potencial toxicidad y riesgo de dependencia solo debería considerarse su uso en pacientes refractarios.

3.5. BENZODIACEPINAS

Los estudios con benzodiazepinas en el SPI son pocos y tienen importantes limitaciones metodológicas. No podemos, por lo tanto, saber con seguridad si las benzodiazepinas son eficaces en el tratamiento del SPI. Su posible eficacia en el SPI puede tener relación con un mecanismo de acción GABAérgico o simplemente como inductor del sueño. Hemos de tener en cuenta que si las prescribimos en una entidad de curso crónico como el SPI, el tratamiento prolongado con benzodiazepinas puede asociarse a tolerancia y dependencia farmacológica. Es por eso que el uso de las benzodiazepinas en el SPI se debe limitar a aquellos pacientes con SPI refractario o residual asociado a insomnio.

Clonacepam

A) Farmacología básica

Clonacepam es una benzodiazepina potente de vida media larga (30-40 horas), con efectos ansiolíticos, miorelajantes y antiepilépticos. Actúa a través de la interacción con el complejo receptor GABA-benzodiazepina. Como casi todas las benzodiazepinas, el clonacepam tiene una absorción rápida y alta biodisponibilidad. Es lipofílico, por lo que alcanza con rapidez el sistema nervioso central, con concentración similar a la fracción sérica no unida a proteínas. La lipofilia también implica un alto volumen de distribución, es decir, se distribuye ampliamente a tejidos periféricos, especialmente grasa, que, con la edad, tiende a aumentar frente al músculo, por lo que puede verse incrementada su vida media. Se metaboliza en el hígado (CYP3A4) y se excreta como glucurónido conjugado. Carece de efecto inductor, pero su metabolismo puede modificarse si se usa conjuntamente con otros fármacos que modifiquen la acción del CYP3A4 o que compitan por este sistema.

Al igual que otras benzodiazepinas, el clonacepam modifica la arquitectura del sueño, induciendo un acortamiento de la latencia y un aumento del tiempo total del sueño con disminución del número de despertares y del tiempo de vigilia nocturno. En la codificación del PSG se puede encontrar un aumento de sueño N2, con incremento del número de husos de sueño, así como una discreta disminución de la cantidad de sueño REM.

Su principal efecto secundario es la somnolencia diurna. Como otras benzodiazepinas, tiene un riesgo potencial de dependencia (aunque mínimo en pacientes sin antecedentes de abusos) y tolerancia.

Las dosis usadas en el tratamiento de SPI oscilan entre 0,5 y 3 mg/noche.

B) Clonacepam en el síndrome de piernas inquietas

Clonacepam fue uno de los primeros fármacos investigados para el tratamiento del SPI y hay numerosos estudios desde los años 80 que analizan su uso para esta indicación. La mayoría son series abiertas y los pocos estudios randomizados doble ciego de los que disponemos incluyen un reducido número de pacientes, generalmente menos de diez; por lo tanto, se trata de estudios de nivel IV.

En estos estudios clonacepam consigue una mejoría en la valoración subjetiva de la calidad del sueño y un incremento en su eficiencia, pero apenas modifica la intensidad de las molestias del SPI. En algunas series, aunque de forma inconsistente, se aprecia una disminución del número de PLM¹⁷⁵⁻¹⁸².

C) Conclusiones

- ▶ Clonacepam en estudios de nivel IV parece mejorar a corto plazo la calidad del sueño en los pacientes con SPI sin modificar los síntomas sensitivos ni motores de esta enfermedad.
- ▶ No hay suficiente evidencia para recomendar clonacepam a largo plazo.
- ▶ No se ha estudiado el fenómeno de aumento en pacientes tratados con clonacepam.

Otras benzodiazepinas

Los estudios con otras benzodiazepinas en el tratamiento del SPI son anecdóticos, limitados a series abiertas de muy pocos pacientes, menos de 15 en todos los casos.

Se han realizado cuatro estudios con triazolam, que a dosis de entre 0,125 y 0,25 mg/d fue capaz de mejorar la eficiencia del sueño sin reducir el índice de PLM¹⁸³⁻¹⁸⁶.

Un estudio con nitracepam (2,5-10 mg) y otro con temacepam (30 mg) encuentran mejoría en la calidad del sueño y reducción de PLM^{187,188}.

En conclusión, existe poca evidencia de la utilidad del triazolam, nitracepam y temacepam para el tratamiento del SPI, limitada generalmente a la calidad del sueño más que a la sintomatología sensitiva o motora, por lo que su papel en este campo parece reducirse al tratamiento de las alteraciones del sueño que no respondan a un tratamiento específico de la enfermedad.

3.6. HIERRO

A) *Farmacología básica*

La justificación de aportar suplementos de hierro para tratar el SPI viene respaldada por los conocimientos fisiopatológicos de la enfermedad. El hierro puede aportarse en forma de diferentes sales, tanto por vía oral como intravenosa.

La administración por vía oral tiene el inconveniente de que la absorción de hierro es errática y dificultosa en muchos individuos, con frecuentes problemas de intolerancia digestiva. Tanto la absorción como la tolerabilidad mejoran si la toma se hace en ayunas, aproximadamente media hora antes del desayuno, y se acompaña de un medio ácido y de vitamina C, lo que puede conseguirse ingiriendo la pastilla con zumo de naranja. Hay que advertir al paciente de que el hierro no absorbido se eliminará por las heces, tiñéndolas de negro. La reposición de los depósitos mediante la administración oral es lenta y paulatina, de modo que puede tardar semanas o incluso meses y la respuesta terapéutica también seguirá la misma cronología.

La administración por vía intravenosa asegura un aporte rápido y libre de la incertidumbre en cuanto a la biodisponibilidad de lo aportado por vía oral. En unos días se puede conseguir una reposición completa de los depósitos de hierro. Sin embargo, tiene el riesgo de inducir una reacción anafiláctica grave, mayor con los preparados de hierro-dextrano, pero mucho menor con la carboximaltosa férrica.

B) *Suplementos de hierro en el síndrome de piernas inquietas*

Se han realizado cinco estudios controlados con placebo en SPI idiopático que incluyen un total de 167 pacientes¹⁸⁹⁻¹⁹³. Metodológicamente son muy diferentes en cuanto a la vía de administración (oral o intravenosa), preparado utilizado, inclusión o no de pacientes con déficit de hierro y tiempo de tratamiento en el momento de la valoración. Dos usaron sulfato ferroso 325 mg/12 h por vía oral y el resto diferentes preparados por vía intravenosa: hierro-sucrosa y carboximaltosa férrica. Además se han publicado varias series abiertas de pacientes, generalmente con resultados muy satisfactorios tras la administración de hierro, que no consideraremos por la menor calidad de la evidencia que podrían aportar.

Los resultados de los estudios han sido discordantes. Cuatro midieron la intensidad de los síntomas con la escala IRLS. En dos de ellos la mejoría obtenida con la administración de hierro, uno por vía oral¹⁹² y otro en forma de carboximaltosa férrica intravenosa¹⁹³, fue significativamente mayor que con placebo, mientras que en los otros dos, usando ambos hierro-sucrosa intravenosa^{190,191}, no hubo diferencias. Combinando los datos de estos cuatro estudios, no se observa que la administración de hierro aporte un claro beneficio, pues la diferencia en puntuación en la escala IRLS entre tratados con hierro y con placebo fue de 3,8 puntos, que no es clínica ni estadísticamente significativa¹⁹⁴. El quinto¹⁸⁹, que valoró los síntomas en base a una escala subjetiva que puntúa entre 0 a 10, consiguió una mejoría de 3 puntos con sulfato ferroso oral mientras que no hubo cambios con el placebo. La calidad de vida mejoró en unos estudios pero no en otros. Dos de los estudios cuantificaron los PLM, no encontrándose diferencias entre los pacientes a los que se les administró hierro o placebo. Tampoco la calidad del sueño objetiva ni subjetiva mejoró más con el tratamiento activo.

En el único estudio que incluyó solo pacientes con ferritinemia inferior a 45 ng/ml se observó una mejoría inicial en la escala IRLS en el grupo tratado con hierro-sucrosa intravenosa respecto a los tratados con placebo, aunque este beneficio fue disminuyendo con el tiempo¹⁹¹. En otro estudio en el que la ferritinemia osciló entre 15 y 75 ng/ml se obtuvo mejoría significativa en la escala IRLS con la administración de 325 mg/12 h de sulfato ferroso administrados por vía oral conjuntamente con 100 mg de vitamina C¹⁹². En los otros tres estudios los niveles basales de ferritina no constituyeron un criterio de inclusión. El consenso de expertos de la RLS Foundation's Medical Advisory Board recomienda administrar hierro a los pacientes con niveles de ferritina inferior a 20 ng/ml y considerar esta posibilidad en los enfermos con niveles de entre 20 y 50 ng/ml en relación con sus características individuales¹⁹⁵.

No hubo diferencias en la frecuencia de efectos secundarios ni de abandono por efectos adversos entre el grupo de pacientes tratados con hierro y con placebo.

C) Conclusiones

- ▶ No hay datos suficientes para valorar la eficacia de la administración de suplementos de hierro en pacientes con SPI idiopático.
- ▶ Es posible que la respuesta esté en gran parte condicionada por el tipo de preparado empleado, la vía de administración (oral o intravenosa), los niveles basales de hierro y ferritina en sangre y las características clínicas del enfermo.
- ▶ En pacientes con ferritina inferior a 20 ng/ml hay consenso entre los expertos en que se deben administrar suplementos de hierro. Cuando los niveles de ferritina se encuentran entre 20 y 50 ng/ml se recomienda valorar esta posibilidad dependiendo de las características individuales del paciente.

3.7. OTROS TRATAMIENTOS

Amantadina

La amantadina es un antiviral con actividad dopaminérgica, noradrenérgica y antagonista NMDA. Se absorbe rápidamente por vía oral, no se metaboliza y se excreta casi exclusivamente por la orina (90 %), por filtración glomerular y secreción tubular.

El único trabajo realizado incluyó 21 pacientes, de los que algo más de la mitad mejoraron clínicamente con una dosis de amantadina de entre 100 y 300 mg/d. Los efectos secundarios más frecuentes fueron somnolencia, fatiga e insomnio¹⁹⁶.

Clonidina

La clonidina es un agonista alfa₂-adrenérgico que cruza la barrera hematoencefálica. En un estudio doble ciego con diez pacientes (nivel II), la administración de 0,5 mg de clonidina 2 horas antes del inicio previsto de los síntomas durante 2-3 semanas consiguió una mejoría clínica significativa. Los estudios PSG mostraron una disminución en la latencia de sueño, pero no se modificó la eficiencia del sueño ni el índice de PLM. Los efectos secundarios como boca seca, estreñimiento, disminución de la libido, alteraciones cognitivas, cefalea y somnolencia fueron frecuentes pero no causaron abandonos¹⁹⁷. Otros tres estudios¹⁹⁸⁻²⁰⁰ (nivel IV), realizados con pocos pacientes, no aportan mayor información.

Hidroquinina

En un estudio doble ciego que incluyó 68 pacientes (nivel I) no se encontraron diferencias clínicas entre la administración de 400 mg de hidroquinina y la de placebo²⁰¹.

Otros

Se han realizado estudios anecdóticos con óxido de magnesio²⁰², baclofeno²⁰³, vitamina E²⁰⁴, disopiramida²⁰⁵, ketamina²⁰⁶ y valeriana²⁰⁷, que no aportan suficiente evidencia para hacer ninguna recomendación con respecto a su uso para el tratamiento de SPI.

3.8. TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

Los estudios realizados con medidas no farmacológicas cognitivas o físicas, que incluyen trabajos de medicina china²⁰⁸, acupuntura²⁰⁹ o retirada del tabaco²¹⁰, no aportan suficiente evidencia para ser recomendados.

**SÍNDROME DE PIERNAS
INQUIETAS EN SITUACIONES
ESPECIALES**

4



4.1. SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS ASOCIADO A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA AVANZADA

El padecimiento de una insuficiencia renal crónica avanzada aumenta el riesgo de sufrir un SPI. Si bien entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, que no precisan diálisis, la prevalencia de SPI es similar a la de la población normal, entre los pacientes dializados la cifra se multiplica. Es difícil precisar la situación real pues incluso barajando solo los estudios que utilizan los criterios de 1995 para el diagnóstico de SPI las cifras de prevalencia oscilan entre el 7 y el 70 %, aunque en la mayoría de ellos se supera ampliamente el 20 %²¹¹. Ninguno de los parámetros asociados a la diálisis (frecuencia o duración de las sesiones o características de la membrana) parece estar relacionado con esta prevalencia.

La fisiopatología del SPI asociado a insuficiencia renal crónica terminal no se conoce bien, pero la relación con el mal funcionamiento del riñón es evidente, pues el trasplante renal corrige el problema en muchos pacientes, de modo que la prevalencia de SPI en pacientes trasplantados es similar a la población normal, y en los casos en que se produce un rechazo o fracaso del trasplante los síntomas reaparecen^{212,213}.

El estudio del tratamiento farmacológico del SPI asociado a insuficiencia renal avanzada ha seguido los pasos del SPI idiopático. Analizamos a continuación la evidencia existente con los distintos grupos farmacológicos en este subgrupo de pacientes.

ADMINISTRACIÓN DE HIERRO Y CONTROL DE LA ANEMIA

Uno de los mecanismos que pueden influir en la aparición de SPI en estos pacientes es el trastorno del metabolismo del hierro y la anemia asociada a la insuficiencia renal terminal. La administración de una dosis de hierro-dextrano intravenosa mejoró los síntomas de SPI en un ensayo doble ciego controlado con placebo que incluyó 25 pacientes con enfermedad renal avanzada²¹⁴. Se observó una mejoría evidente a las 2 semanas en los pacientes a los que se administró hierro con respecto a aquellos a los que se administró suero salino. El efecto se mantuvo hasta la cuarta semana.

La administración de eritropoyetina (EPO) a 10 pacientes con insuficiencia renal avanzada y trastorno del sueño consiguió una reducción del número de PLM y de microdespertares, una mejoría en la calidad del sueño y una disminución de la somnolencia diurna medida mediante un test de mantenimiento de la vigilia²¹⁵.

Sin embargo, en un estudio abierto que incluyó 15 pacientes con SPI asociado a insuficiencia renal avanzada, insuficiencia cardíaca y anemia, la corrección de la anemia mediante la administración de hierro endovenoso y EPO no consiguió mejorar los síntomas de SPI²¹⁶.

AGENTES DOPAMINÉRGICOS

Levodopa

Se han publicado cuatro estudios en los que se incluyen un total de 35 pacientes. El primero es un estudio abierto que incluye 8 pacientes de los que 6 mejoraron sintomáticamente con este fármaco⁹⁰. En un estudio doble ciego, cruzado, de 4 semanas de duración, con 11 pacientes, la levodopa (100-200 mg) redujo el número de PLM y mejoró la calidad del sueño y la calidad de vida²¹⁷. En otro estudio doble ciego, cruzado, con 5 pacientes, la administración de levodopa/carbidopa (100/25 mg) al acostarse indujo una reducción de PLM y aumento del sueño de ondas lentas, pero el sueño siguió siendo muy fragmentado²¹⁸. Finalmente, en un estudio comparativo, randomizado, cruzado, con 11 pacientes, la levodopa de liberación retardada fue eficaz pero menos que ropinirol para mejorar los síntomas de SPI y la calidad del sueño²¹⁹. También la gabapentina fue más eficaz que la levodopa en la mejoría subjetiva de los síntomas de SPI y calidad del sueño medida mediante cuestionarios en un estudio abierto con 15 pacientes²²⁰.

Por tanto, hay datos que indican que levodopa es eficaz para el tratamiento del SPI en pacientes con insuficiencia renal, aunque menos que otras opciones terapéuticas como ropinirol o gabapentina. Esto, junto con la posibilidad de inducir fenómeno de aumento, hace que solo consideremos la levodopa como una opción alternativa en pacientes con síntomas intermitentes, a dosis de 100-200 mg/noche. No es preciso realizar ajustes de la dosis de levodopa en este tipo de pacientes.

Pergolida

La pergolida se metaboliza en el hígado y los metabolitos se eliminan por el riñón, por lo que se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

En un estudio cruzado, doble ciego, que incluyó 8 pacientes, la pergolida mejoró los síntomas subjetivos de SPI en 5 pacientes sin modificar la calidad del sueño²²¹.

Ropinirol

El ropinirol se metaboliza por vía hepática, por lo que su metabolismo no se modifica en los pacientes con insuficiencia renal y no se elimina por la diálisis. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En un estudio doble ciego, cruzado, que incluyó 11 pacientes, ropinirol fue más eficaz que levodopa de liberación retardada en la mejoría de los síntomas de SPI y de la calidad del sueño²¹⁹.

Pramipexol

El pramipexol se elimina fundamentalmente por vía renal, lo que limita su uso en este grupo de pacientes, ya que su dosis debe ser ajustada.

Solo se ha realizado un estudio abierto que incluyó 10 pacientes con un SPI de suficiente intensidad como para interferir la diálisis, ya que el enfermo debía ser desconnectado precozmente, antes de terminar de dializarse, por no tolerar los síntomas. La administración de pramipexol (0,125-0,5 mg) 2 horas antes de acostarse y 2 horas antes de la diálisis mejoró la sintomatología en 9 de los pacientes desde la primera semana del estudio. En 8 de los pacientes se realizó también PSG observándose una reducción de PLM pero no mejoró la calidad del sueño²²².

Otros agentes dopaminérgicos

No se han realizado estudios con rotigotina ni con cabergolina en pacientes con SPI asociado a insuficiencia renal avanzada. Ambos son fármacos de metabolismo hepático y no precisan ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

GABAPENTINA

Es un fármaco de eliminación renal, por lo que hay que ajustar la dosis en estos pacientes. También se elimina por la hemodiálisis, de modo que se recomienda administrar el fármaco una vez terminada la sesión.

En un ensayo doble ciego, cruzado, controlado con placebo, que incluyó 16 pacientes, la administración de 200-300 mg de gabapentina tras cada sesión de hemodiálisis mejoró subjetivamente los síntomas de SPI en 11 de ellos, mientras que solo uno mejoró con placebo y otro mejoró de forma similar con gabapentina y con placebo. Dos pacientes tuvieron que abandonar el estudio por letargia inducida por el fármaco²²³.

En un estudio abierto con 4 pacientes en diálisis peritoneal, la administración de 100-300 mg/d de gabapentina consiguió un alivio sintomático del SPI en todos ellos²²⁴.

Como hemos comentado, en un estudio doble ciego, cruzado, comparativo, gabapentina fue más eficaz que levodopa en la mejoría de síntomas de SPI y de calidad del sueño²²⁰.

CLONACEPAM

Clonacepam es un fármaco de metabolismo hepático que no precisa ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

En un estudio abierto, 14 de 15 pacientes con SPI asociado a insuficiencia renal avanzada mejoraron de sus síntomas con una dosis de 1-2 mg/d²²⁵. La mayoría habían tomado con anterioridad otras benzodiazepinas, como temacepam, diacepam, clordiazepóxido, nitracepam o loracepam, sin obtener alivio.

OPIOIDES

No hay datos específicos sobre la utilidad de los opioides en el tratamiento del SPI asociado a insuficiencia renal avanzada.

Tanto el tramadol como la metadona y el propoxifeno son de eliminación renal, por lo que sería necesario hacer un ajuste de dosis en estos pacientes. El tramadol además se elimina con la hemodiálisis, lo que no ocurre con la metadona. La oxicodona no precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

CONCLUSIONES ACERCA DEL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS ASOCIADO A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA AVANZADA

- ▶ La administración de hierro-dextrano por vía endovenosa ha demostrado ser eficaz en un estudio de nivel II en estos pacientes.
- ▶ Aunque los estudios realizados son escasos y de tamaño reducido, es posible que los agonistas dopaminérgicos sean también eficaces en este subgrupo de pacientes. La utilización de fármacos de metabolismo hepático sería preferible para evitar problemas de acumulación o de lavado con la hemodiálisis.
- ▶ La levodopa en estudios de nivel II ha sido eficaz, aunque menos que ropinirol y gabapentina, para el tratamiento de SPI asociado a insuficiencia renal avanzada. Podría ser útil como tratamiento de rescate en formas intermitentes.
- ▶ La gabapentina en estudios de nivel II ha sido eficaz, aunque su eliminación exclusivamente renal obliga a un ajuste de dosis y hay que tener en cuenta que se elimina con la hemodiálisis.
- ▶ El clonacepam podría ser más eficaz que otras benzodiazepinas, aunque probablemente su utilidad se circunscribe a la estabilización del sueño sin afectar a la sintomatología propia del SPI.
- ▶ El trasplante renal consigue la remisión de los síntomas en la mayoría de los pacientes.

4.2. SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS DURANTE EL EMBARAZO

La prevalencia del SPI es especialmente elevada durante el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre^{226,227}. Hay una relación directa con la multiparidad, de modo que a mayor número de embarazos mayor frecuencia de SPI durante la gestación²²⁸. En la mayoría de los casos, los síntomas de SPI remiten en las primeras semanas tras el parto, aunque las mujeres que han sufrido un SPI durante el embarazo tienen más riesgo de desarrollar con el tiempo un SPI crónico idiopático²²⁹. Las mujeres con síntomas previos o con antecedentes familiares de SPI, así como las que tienen valores de hemoglobina inferiores a 11 g/dl, niveles bajos de hierro, ferritina y ácido fólico o un mayor consumo de café previo a la gestación, son las que tienen más riesgo de presentar un SPI agravado o inducido por el embarazo^{230,231}. Por el contrario, el riesgo es menor en las mujeres que toman precozmente suplementos de hierro y ácido fólico^{232,233}. Por tanto, aportar estos suplementos lo antes posible, a poder ser desde que se toma la decisión de buscar un embarazo, y restringir el consumo de café, podrían ser medidas preventivas eficaces. En una mujer con SPI, hipoferritinemia e intolerancia a los suplementos orales de hierro, la administración de hierro-sucrosa por vía intravenosa durante la planificación de un embarazo consiguió la remisión de los síntomas durante toda la gestación²³⁴.

Por motivos éticos, no se han realizado estudios que valoren la eficacia en el SPI asociado al embarazo con los fármacos útiles para tratar el SPI idiopático. Tampoco se conoce bien el riesgo teratógeno de estos fármacos. El más estudiado es la cabergolina, pues se ha utilizado ampliamente y con eficacia para tratar la infertilidad secundaria a hiperprolactinemia, lo que ha provocado que un número importante de mujeres se hayan quedado embarazadas mientras la tomaban. Muchas suspendieron el tratamiento al confirmar la gestación, pero otras, con macroprolactinomas, lo mantuvieron durante todo el embarazo. Disponemos de datos de 650 embarazos sin que se haya detectado riesgo de aborto o malformaciones fetales asociado al consumo de este fármaco²³⁵⁻²³⁷. Con el resto de fármacos dopaminérgicos la experiencia es mucho más limitada. En una revisión de los embarazos expuestos a fármacos dopaminérgicos comunicados en Alemania entre 1998 y 2011 no se ha encontrado un aumento del riesgo de aborto o toxicidad sobre el feto²³⁸. No obstante, solo incluye un total de 59 embarazos (38 con levodopa, 12 con pramipexol, 3 con ropinirol, 2 con rotigotina, 3 con levodopa y pramipexol y 1 con levodopa y ropinirol), por lo que hay que tomar estos datos con cautela. En casos aislados publicados, que incluyen unos 50 embarazos expuestos a levodopa y 1 a pramipexol, en distintas dosis y con

diferentes indicaciones, tampoco se ha encontrado riesgo de teratogenia²³⁹⁻²⁴⁴. Por otro lado, hay que tener en cuenta que los fármacos dopaminérgicos pueden interferir con la lactancia al inhibir la síntesis de prolactina.

La experiencia con moduladores del receptor alfa₂-delta en el embarazo es también muy limitada. No hay publicaciones que evalúen su eficacia en el SPI relacionado con el embarazo y los datos sobre la seguridad del feto disponibles proceden de mujeres epilépticas. Hay recogidos unos 250 embarazos con exposición a gabapentina sin efectos nocivos en el feto²⁴⁵⁻²⁵⁰. No hay datos en humanos sobre el posible riesgo teratogéno de la pregabalina.

En cuanto al uso de opioides en el embarazo, un amplio estudio caso-control ha encontrado un aumento de riesgo de determinadas cardiopatías y de espina bífida en los hijos de madres expuestas a estos fármacos, fundamentalmente codeína e hidrocodona, que eran también los más utilizados, mientras que el riesgo parece menor con oxicodona²⁵¹. Sin embargo, este aumento de riesgo con la codeína no se ha encontrado en otras series²⁵². En un estudio prospectivo que comparó 146 embarazos con exposición precoz a tramadol frente a 292 controles no se observó un aumento de riesgo fetal con este fármaco²⁵³. La utilización de metadona en mujeres con procesos dolorosos crónicos se ha asociado a un riesgo de prematuridad²⁵⁴ y de prolongación transitoria del intervalo QT en el neonato²⁵⁵. El uso de opioides en las últimas semanas antes del parto puede ocasionar síndrome de abstinencia y depresión respiratoria en el recién nacido²⁵⁶.

Como conclusiones cabe señalar:

- ▶ La administración de suplementos de hierro y ácido fólico tiene un efecto preventivo sobre el desarrollo o agravamiento del SPI durante el embarazo.
- ▶ No hay datos sobre la eficacia de los fármacos dopaminérgicos en este subgrupo de pacientes. La evidencia de que se dispone es muy limitada, pero no ha podido demostrar un aumento del riesgo de teratogénesis con cabergolina y levodopa. Este riesgo, sin embargo, no está completamente excluido. La experiencia con el resto de agonistas dopaminérgicos es demasiado escasa para hacer recomendaciones al respecto.
- ▶ No hay datos sobre la eficacia de los moduladores del receptor alfa₂-delta en el SPI inducido o agravado por el embarazo. La experiencia sugiere que gabapentina es un fármaco seguro para el feto, pero no está completamente excluido un posible riesgo de teratogenicidad.
- ▶ Algunos opioides pueden tener efectos teratogénos o inducir complicaciones en el neonato, por lo que se recomienda evitar su uso durante el embarazo.

**CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES
FINALES**

5



5.1. RECOMENDACIONES

En este apartado elaboramos una serie de recomendaciones relacionadas con el manejo y la estrategia terapéutica del SPI en la práctica habitual. Hemos de tener en cuenta que realizar un algoritmo terapéutico en el SPI es una tarea muy complicada y controvertida. Esto se debe a diversos factores entre los cuales se encuentran:

- ▶ El relativo poco tiempo que ha pasado desde que han aparecido artículos médicos con rigor científico suficiente para aportar un elevado nivel de evidencia.
- ▶ El hecho de que algunas familias de medicamentos hayan recibido poca atención en la literatura científica y por lo tanto sepamos menos de ellos.
- ▶ La escasez de estudios controlados que comparen dos medicamentos diferentes.
- ▶ La corta duración de los estudios, ya que en la gran mayoría se evaluó la eficacia de un medicamento en un periodo de menos de un año cuando estamos delante de una enfermedad crónica que puede durar décadas.
- ▶ Que haya fenómenos relacionados con el uso de la medicación como los del aumento y de la tolerancia que apenas han sido evaluados y pueden ser importantes para el manejo terapéutico crónico.
- ▶ Que no haya estudios que analicen la eficacia de las medicaciones cuando el SPI no se presenta diariamente sino de forma ocasional.
- ▶ Que no se haya evaluado si un fármaco es especialmente eficaz en situaciones especiales como cuando el síntoma primordial es el dolor o el insomnio.
- ▶ Que no haya estudios que hayan ensayado un agonista dopaminérgico distribuido en dos dosis (tarde y noche) en sujetos con síntomas que empiezan antes de las 20 horas. Sin embargo, esto sí se ha hecho, de manera ocasional, con los moduladores alfa₂-delta.

Las recomendaciones que siguen a continuación pretenden establecer una estrategia farmacológica racional, para lo que nos hemos basado en la revisión de la literatura científica que hemos presentado más arriba, en situaciones que implican el sentido común atendiendo a las características farmacológicas de cada medicamento (mecanismo de acción, farmacocinética, efectos secundarios, etcétera) y, en menor medida, a nuestra experiencia clínica (fig. 4):

- ▶ Tras hacer el diagnóstico de SPI y antes de iniciar el tratamiento médico, es aconsejable pedir una analítica que incluya un hemograma y los niveles de

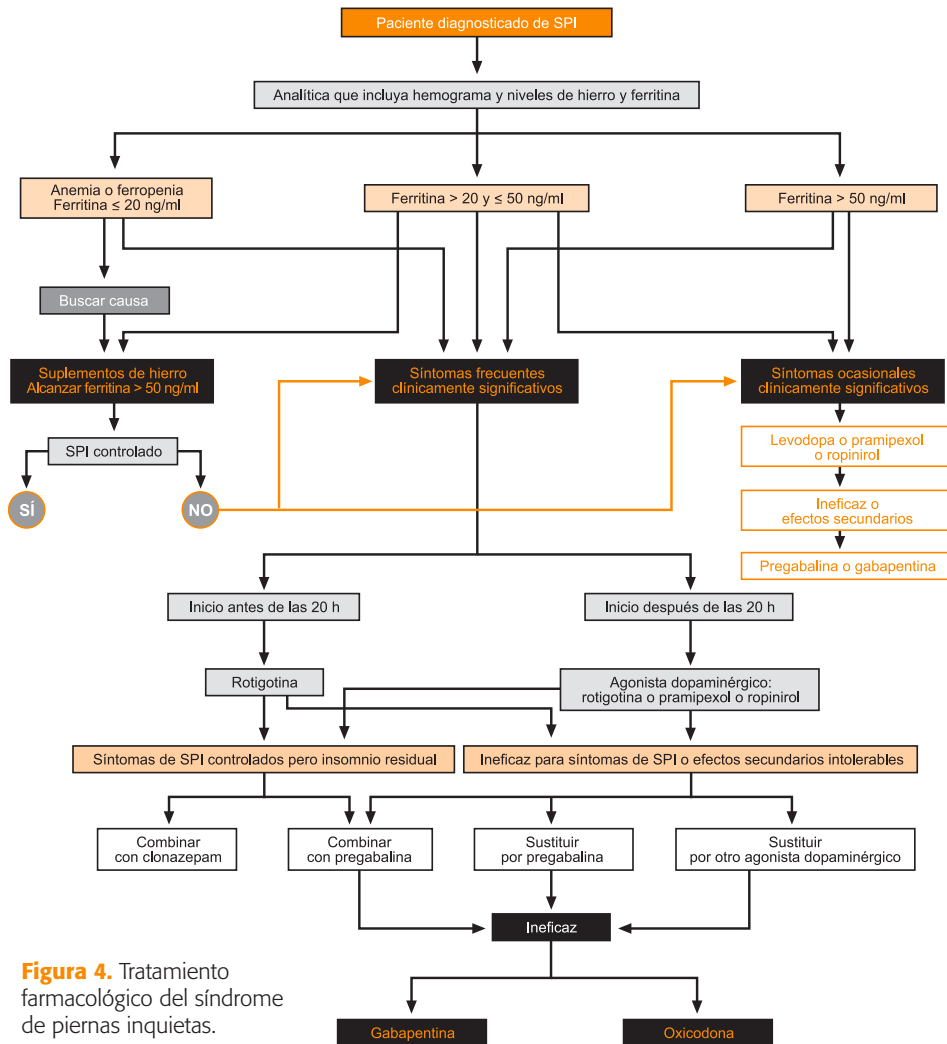


Figura 4. Tratamiento farmacológico del síndrome de piernas inquietas.

hierro y ferritina. Es excepcional descubrir por analítica un nuevo caso de insuficiencia renal en un paciente recién diagnosticado de SPI.

- ▶ Si detectamos anemia ferropénica o ferropenia sin anemia debemos dar suplementos de hierro y buscar la causa de la falta de hierro, especialmente si los síntomas del SPI son desde hace menos de 1 año y su instauración fue aguda o subaguda.
- ▶ Si no hay anemia ni ferropenia pero los niveles de ferritina están bajos o en el límite inferior de la normalidad (menos de 50 ng/ml), entonces podemos dar un agente dopaminérgico y/o suplementos de hierro oral. Si decidimos dar hierro oral avisaremos de que las heces se teñirán de negro, de posibles efectos

secundarios digestivos y de que se aconseja tomarlo en ayunas con suplementos de vitamina C o zumos de naranja naturales para mejorar su absorción. Existen varios preparados comerciales con distintas sales y hay diferencias de tolerabilidad individual entre unas y otras, de modo que si un paciente presenta intolerancia a un preparado concreto se puede probar otro diferente y tener éxito. Después de 3 meses de tratamiento se puede suspender el hierro oral y, al cabo de 15 días, hacer un nuevo análisis para valorar los niveles de ferritina y la evolución de los síntomas tras dar y retirar el hierro oral.

- ▶ Cuando no hay anemia ni alteraciones del metabolismo del hierro en la analítica, los síntomas son molestos y frecuentes (más de 1 día por semana) y empiezan antes de las 20 horas, el fármaco de elección es el parche transdérmico de rotigotina pues ha demostrado eficacia que cubre las 24 horas. Se aconsejará tomar domperidona en jarabe o comprimidos si aparecen náuseas y vómitos. Los estudios publicados con rotigotina en SPI se han realizado en pacientes que llevaban el parche las 24 horas del día; por lo tanto, no conocemos de manera formal su eficacia si se lleva solo durante las horas en que los síntomas son más intensos. De todas formas, en caso de plantearse esta opción hay que tener en cuenta que la administración por vía transcutánea enlentece la absorción y que por tanto el efecto no es inmediato, precisándose de al menos 2 horas desde que se pega el parche hasta que se empieza a notar el efecto. También parece lógico pensar que las formulaciones retardadas de pramipexol y ropinirol que están en el mercado para la enfermedad de Parkinson puedan ser eficaces en el SPI, pero desconocemos su eficacia a largo plazo y tienen el inconveniente de que están comercializadas a dosis superiores a las máximas recomendadas para el tratamiento del SPI, lo que podría incrementar el riesgo de fenómeno de aumento. En consecuencia, a día de hoy no se pueden recomendar estos preparados para el tratamiento del SPI.
- ▶ En el supuesto anterior, cuando la rotigotina fracasa por ineficaz o por mala tolerabilidad, podemos entonces tomar cualquiera de estas cuatro alternativas: a) añadir pregabalina, b) sustituirla por pregabalina, c) sustituirla por pramipexol o d) sustituirla por ropinirol. Si ninguna de estas alternativas resulta eficaz podemos dar gabapentina u oxycodona. Dado que los síntomas se inician ya por la tarde, habría que dividir la dosis total en dos tomas, una a mediodía y otra al anochecer. La dosis de mediodía sería la mitad que la nocturna, y la dosis total diaria no debería superar la dosis máxima recomendada para cada fármaco.
- ▶ Cuando no hay anemia ni alteraciones del metabolismo del hierro en la analítica, los síntomas son molestos y frecuentes (más de un día por semana) y los síntomas empiezan después de las 20 horas, indicaremos un agonista dopaminérgico no ergótico, es decir, pramipexol, ropinirol o rotigotina. En caso de utilizar pramipexol o ropinirol se administrarán en toma única entre 1 y 2 horas antes de la hora habitual de inicio de los síntomas. Se aconsejará tomar domperidona en jarabe o comprimidos si aparecen náuseas y vómitos.
- ▶ Si en la situación anterior el agonista dopaminérgico prescrito se asocia a importantes efectos secundarios, es ineficaz desde el inicio o con el tiempo pierde

eficacia, podemos: a) sustituirlo por pregabalina, o b) añadir pregabalina. Si no consiguiéramos el control sintomático, podemos dar o añadir gabapentina u oxycodona. Tanto pregabalina como gabapentina y oxycodona también deben administrarse 2 horas antes de la hora prevista de comienzo de los síntomas. En esta situación no se aconseja sustituir el agonista por levodopa.

- ▶ Si al prescribir uno de los tres agonistas dopaminérgicos como primera elección lo hemos de retirar debido a efectos secundarios, podemos: a) cambiar a pregabalina o b) cambiar a otro agonista dopaminérgico diferente al utilizado. En un siguiente escalón estarían la gabapentina y la oxycodona.
- ▶ Cuando no hay anemia ni alteraciones del metabolismo del hierro en la analítica y los síntomas son ocasionales (un día por la semana o menos), pero lo suficientemente molestos para que el paciente quiera medicarse, tenemos tres alternativas: a) dar levodopa, b) dar pramipexol y c) dar ropinirol. Si no son eficaces ninguna de estas tres opciones el siguiente paso es dar pregabalina o gabapentina. Lo ideal sería tomar el fármaco entre 1 y 2 horas antes de la aparición de los síntomas, pero como el paciente es incapaz de saber qué día tendrá síntomas, no queda más remedio que aconsejarle que lo tome en cuanto note las primeras molestias.
- ▶ La cabergolina no se suele aconsejar debido al riesgo de inducir fibrosis valvular y pulmonar. En caso de que fallen todas las otras alternativas y se decida prescribirla, se debe hacer un ecocardiograma y una placa de tórax basal y cada 6 meses de tratamiento.
- ▶ El uso de clonacepam u otras benzodiazepinas se puede plantear en casos aislados cuando persiste el insomnio a pesar de haberse controlado los síntomas del SPI con un tratamiento adecuado según las pautas indicadas anteriormente.

5.2. MANEJO DEL FENÓMENO DE AUMENTO

A la hora de plantearse las medidas a tomar ante un paciente que presenta síntomas y signos del fenómeno de aumento, debemos tener en cuenta que se trata de un fenómeno que frecuentemente suele progresar con el paso del tiempo. Así, lo esencial no es tanto si los síntomas presentes en un momento determinado son soportables o no, sino en qué medida son un signo precoz de un proceso en ciernes con tendencia a agravarse con el paso del tiempo. Bajo esta perspectiva, la separación que en ocasiones se realiza entre fenómeno de aumento clínicamente significativo y no clínicamente significativo resulta irrelevante.

Dado el carácter progresivo de este fenómeno, resultan esenciales las medidas profilácticas:

- ▶ No resulta en principio posible determinar qué tipo de pacientes van a padecer de este fenómeno.
- ▶ Sin embargo, cuanto más bajos sean los niveles plasmáticos de ferritina, mayor será la tendencia a presentar este fenómeno.
- ▶ No está suficientemente demostrado que el fenómeno de aumento se produzca solamente durante el tratamiento dopaminérgico, aunque el hecho cierto es que la evidencia recogida hasta el momento sí lo sugiere.
- ▶ De entre los fármacos dopaminérgicos, el riesgo es mayor cuando se utiliza levodopa y agonistas dopaminérgicos de vida media corta/intermedia, tales como pramipexol y ropinirol.
- ▶ El riesgo de fenómeno de aumento es tanto mayor cuanto mayor sea la dosis del fármaco dopaminérgico. Este riesgo nunca llega a ser inexistente, incluso si se usan dosis bajas, pero es palpable a partir de 2 mg/d de ropinirol, 0,5 mg/d de pramipexol, o 4 mg/d de rotigotina.
- ▶ El riesgo de presentar el fenómeno de aumento es mayor en pacientes bajo tratamiento simultáneo con antidepresivos (particularmente, pero no exclusivamente, si se trata de inhibidores de la recaptación de serotonina), antihistamínicos o fármacos con efecto bloqueante dopaminérgico (no exclusivamente neurolepticos). Debe, por ello, revisarse la necesidad de estos tratamientos y, en la medida de lo posible, retirarlos.
- ▶ Cambios en el estilo de vida, como por ejemplo aquellos resultantes de una enfermedad que resulte en una mayor inactividad durante el día, pueden des-

enmascarar síntomas diurnos que previamente no se habían detectado, y dar la falsa apariencia de un fenómeno de aumento.

Una vez que se ha producido el fenómeno de aumento en un determinado paciente, consideramos las siguientes medidas para su tratamiento (fig. 5):

- Descartar factores agravantes, especialmente la toma simultánea de antidepresivos, bloqueantes dopaminérgicos o antihistamínicos, e intentar suspenderlos siempre que sea posible.

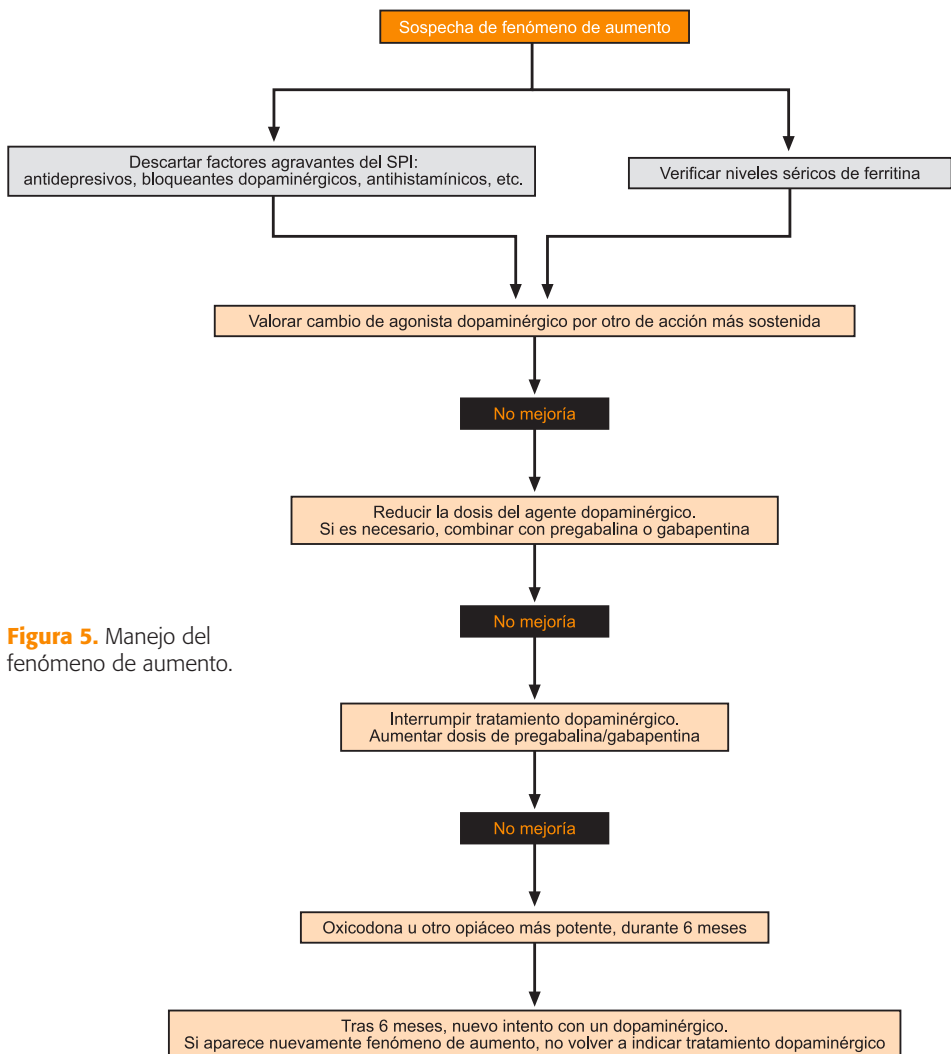


Figura 5. Manejo del fenómeno de aumento.

- ▶ Verificar los niveles séricos de ferritina y, en caso de que sean inferiores a 50 mg/ml, se debe administrar hierro para intentar elevarlos por encima de este valor.
- ▶ Frecuentemente las molestias son importantes y no hay tiempo para esperar a que las dos medidas anteriores funcionen. Cabe por ello realizar simultáneamente algún ajuste en el tratamiento farmacológico, tal como:
 - Sustituir el agonista dopaminérgico por otro de efecto más prolongado. No existe ningún tipo de estudio sobre la eficacia terapéutica o el riesgo de fenómeno de aumento con ropinirol o pramipexol en sus versiones de liberación prolongada, por lo que la opción más lógica sería cambiar a rotigotina.
 - Si este cambio no produce la mejoría esperada en un plazo de 2 a 4 semanas, se hace necesaria una reducción de la dosis del fármaco dopaminérgico a 0,18 mg/d de pramipexol, 0,5 mg/d de ropinirol, o 2 mg/d de rotigotina. Con frecuencia dicha reducción de dosis va a ir asociada en los días siguientes a un incremento de la intensidad de los síntomas, por lo que resulta conveniente combinarlo con un fármaco no dopaminérgico tal como pregabalina (150-300 mg/d) o gabapentina (300-900 mg/d).
 - Si este tratamiento no aporta la mejoría esperada en un plazo de 1-2 semanas, deberá interrumpirse todo tratamiento dopaminérgico durante al menos 6 meses. En tal caso, y dependiendo de la intensidad del cuadro clínico, deberán elevarse las dosis de los agonistas alfa₂-delta hasta el límite superior de lo recomendado. Si estas dosis no permitieran controlar el cuadro suficientemente, deberá interrumpirse y continuar el tratamiento con opiáceos (por ejemplo, oxicodona de liberación retardada). En los casos más graves puede utilizarse metadona.
 - Tras 6 meses con un tratamiento no dopaminérgico, puede plantearse la reinstauración de un tratamiento con agonistas dopaminérgicos a dosis muy bajas y bajo estricto control. Un segundo episodio de aumento implica la contraindicación de cualquier tratamiento dopaminérgico en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sackett DL, Straus S, Richardson S, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. In. 2nd ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2000.
2. Willis T. The London practice of physick. London, UK: Basset & Cooke; 1685.
3. Winkelmann J. "Restless legs" in "The Wedding Proposal" by Anton Chekhov. *Acta Neurol Scand.* 2002; 105(4): 349-50.
4. Miranda M, Williams AM, García-Borreguero D. Thomas de Quincey and his restless legs symptoms as depicted in "Confessions of an English Opium-Eater". *Mov Disord.* 2010; 25(13): 2006-9.
5. Ekblom KA. Asthenia crurum paraesthetica ("Irritable Legs"). *Acta Med Scand* 1944; 118: 197-209.
6. Symonds CP. Nocturnal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1953; 16: 166-71.
7. Lugesesi E, Coccagna G, Tassinari CA, Ambrosetto C. Rilievi poligrafici sui fenomeni motori nella sindrome delle gambe senza riposo. *Riv Neurol.* 1965; 35(6): 550-61.
8. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol.* 1982; 39(11): 739.
9. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord.* 1995; 10(5): 634-42.
10. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al.; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003; 4(2): 121-32.
11. Woloshin S, Schwartz LM. Giving legs to restless legs: a case study of how the media helps make people sick. *PLoS Med.* 2006; 3(4): e170.
12. Benes H, Walters AS, Allen RP, Hening WA, Kohnen R. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord.* 2007; 22 Suppl 18: S401-8.
13. Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: a systematic review. *Sleep Med.* 2011; 12(7): 623-34.
14. Allen RP, Stillman P, Myers AJ. Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe: Prevalence and characteristics. *Sleep Med.* 2010; 11(1): 31-7.
15. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev.* 2012; 16(4): 283-95.
16. Panda S, Taly AB, Sinha S, Gururaj G, Girish N, Nagaraja D. Sleep-related disorders among a healthy population in South India. *Neurol India.* 2012; 60(1): 68-74.
17. Ma JF, Xin XY, Liang L, Liu LH, Fang R, Zhang YJ, et al. Restless legs syndrome in Chinese elderly people of an urban suburb in Shanghai: a community-based survey. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(3): 294-8.
18. Tsuboi Y, Imamura A, Sugimura M, Nakano S, Shirakawa S, Yamada T. Prevalence of restless legs syndrome in a Japanese elderly population. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(8): 598-601.
19. Kim KW, Yoon IY, Chung S, Shin YK, Lee SB, Choi EA, et al. Prevalence, comorbidities and risk factors of restless legs syndrome in the Korean elderly population - results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Sleep Res.* 2010; 19(1 Pt 1): 87-92.
20. Li LH, Chen HB, Zhang LP, Wang ZW, Wang CP. A community-based investigation on restless legs syndrome in a town in China. *Sleep Med.* 2012; 13(4): 342-5.
21. Winkler AS, Trendafilova A, Meindl M, Kaaya J, Schmutzhard E, Kassubek J. Restless legs syndrome in a population of northern Tanzania: a community-based study. *Mov Disord.* 2010; 25(5): 596-601.

22. Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Wesström J, Fulda S, et al. When gender matters: restless legs syndrome. Report of the "RLS and woman" workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Med Rev.* 2012; 16(4): 297-307.
23. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Mollica G, et al. Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2004; 5(3): 305-8.
24. Neau JP, Marion P, Mathis S, Julian A, Godeneche G, Larrieu D, et al. Restless legs syndrome and pregnancy: follow-up of pregnant women before and after delivery. *Eur Neurol.* 2010; 64(6): 361-6.
25. Champion D, Pathirana S, Flynn C, Taylor A, Hopper JL, Berkovic SF, et al. Growing pains: Twin family study evidence for genetic susceptibility and a genetic relationship with restless legs syndrome. *Eur J Pain.* 2012; 16(9): 1224-31.
26. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet.* 2007; 39(8): 1000-6.
27. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, Eckstein G, Xiong L, Lichtner P, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet.* 2008; 40(8): 946-8.
28. Yang Q, Li L, Chen Q, Foldvary-Schaefer N, Ondo WG, Wang QK. Association studies of variants in MEIS1, BTBD9, and MAP2K5/SKOR1 with restless legs syndrome in a US population. *Sleep Med.* 2011; 12(8): 800-4.
29. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neuro Res.* 2000; 62: 623-8.
30. Cesnik E, Casetta I, Turri M, Govoni V, Granieri E, Strambi LF, et al. Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. *Neurology.* 2010; 75(23): 2117-20.
31. Viola-Saltzman M, Watson NF, Bogart A, Goldberg J, Buchwald D. High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study. *J Clin Sleep Med.* 2010; 6(5): 423-7.
32. Merlino G, Fratticci L, Valente M, Del Giudice A, Noacco C, Dolso P, et al. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. *Sleep.* 2007; 30(7): 866-71.
33. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med.* 2009; 10(9): 976-81.
34. Odrich M, Bailey JM, Cahill CM, Gilron I. Chronobiological characteristics of painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: diurnal pain variation and effects of analgesic therapy. *Pain.* 2006; 120(1-2): 207-12.
35. Gemignani F, Brindani F, Vitetta F, Marbini A, Calzetti S. Restless legs syndrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2007; 12(1): 50-3.
36. Bachmann CG, Rolke R, Scheidt U, Stadelmann C, Sommer M, Pavlakovic G, et al. Thermal hypoaesthesia differentiates secondary restless legs syndrome associated with small fibre neuropathy from primary restless legs syndrome. *Brain.* 2010; 133(Pt 3): 762-70.
37. Hattan E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology.* 2009; 72(11): 955-60.
38. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, Brotini S, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med.* 2004; 5(3): 309-15.
39. Taylor-Gjevrev RM, Gjevrev JA, Skomro R, Nair B. Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15(1): 12-5.
40. Bianco LE, Jager EL, Earley CJ, Beard JL. Iron deficiency alters the day-night variation in monoamine levels in mice. *Chronobiol Int.* 2009; 26(3): 447-63.

41. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindeiner H, Gildehaus FJ, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*. 2001; 57(7): 1307-9.
42. Linke R, Eisensehr I, Wetter TC, Gildehaus FJ, Pöpperl G, Trenkwalder C, et al. Presynaptic dopaminergic function in patients with restless legs syndrome: are there common features with early Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2004; 19(10): 1158-62.
43. Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, Gamaldo C, Salas R, Brasic J, et al. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep*. 2011; 34(3): 341-7.
44. Kim KW, Jhoo JH, Lee SB, Lee SD, Kim TH, Kim SE, et al. Increased striatal dopamine transporter density in moderately severe old restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol*. 2012; 19(9): 1213-8.
45. Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wfiesinger JA, Felt BT, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain*. 2009; 132(Pt 9): 2403-12.
46. Oboshi Y, Ouchi Y, Yagi S, Kono S, Nakai N, Yoshikawa E, et al. In vivo mesolimbic D2/3 receptor binding predicts posttherapeutic clinical responses in restless legs syndrome: a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(4): 654-62.
47. Ondo WC, Zhao HR, Le WD. Animal models of restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2007; 8(4): 344-8.
48. Earley CJ, Allen RP, Connor JR, Ferrucci L, Troncoso J. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med*. 2009; 10(10): 1155-7.
49. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2007; 22 Suppl 18: S440-8.
50. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 1999; 14(1): 102-10.
51. Tzonova D, Larrosa O, Calvo E, Granizo JJ, Williams AM, de la Llave Y, García-Borreguero D. Breakthrough symptoms during the daytime in patients with restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med*. 2012; 13(2): 151-5.
52. Pérez-Díaz H, Iranzo A, Rye D, Santamaría J. Restless abdomen: a phenotypic variant of restless legs syndrome. *Neurology* 2011; 77: 1283-6.
53. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Publication# (ADM) 76-338 ed. Washington, DC: Department of Health, Education and Welfare; 1976.
54. Trenkwalder C, Kohlen R, Allen RP, Benes H, Ferini-Strambi L, García-Borreguero D, et al. Clinical trials in restless legs syndrome – Recommendations of the European RLS Study Group (EURLSSG). *Mov Disord*. 2007; 22 Suppl.18: S495-S504.
55. Kohlen R, Allen RP, Benes H, García-Borreguero D, Hening WA, Stiasny-Kolster K, et al. Assessment of restless legs syndrome-- methodological approaches for use in practice and clinical trials. *Mov Disord*. 2007; 22 Suppl 18: S485-94.
56. García-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri KR, González Rodríguez VM, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol*. 2011; 11: 28.
57. Rechtschaffen A, Kales A, editors. A Manual of Standardized Terminology. Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA; 1968.
58. Rye DB, Trotti LM. Restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep. *Neurol Clin*. 2012; 30(4): 1137-66.
59. Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol*. 2002; 48(2): 108-13.
60. García-Borreguero D, Kohlen R, Boothby L, Tzonova D, Larrosa O, Dunk E. Validation of the Multiple Suggested Immobilization Test (m-SIT): A sleep laboratory test for the assessment of severity of Restless Legs (Willis-Ekbom Disease). *Sleep*. 2013; 36(7): 1101-9.

61. Sforza E, Johannes M, Claudio B. The PAM-RL ambulatory device for detection of periodic leg movements: a validation study. *Sleep Med.* 2005; 6: 407-13.
62. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Möller JC, Trenkwalder C, Oertel WH. Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2006; 21: 1333-9.
63. Coleman R. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, editor. *Sleep and Waking Disorders: Indication and Techniques*. Menlo Park, Calif: Addison-Wesley; 1982. p. 265-95.
64. Ferri R, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Cosentino FII, Ferini-strambi L, et al. Leg movements during wakefulness in restless legs syndrome : Time structure and relationships with periodic leg movements during sleep. *Sleep Medicine* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012; 13(5):529-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2011.08.007>
65. Pennestri MH, Whittom S, Benoit A, Petit D, Carrier J, Montplaisir J. PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. *Sleep.* 2006; 29: 1183-7.
66. Ferri R. The time structure of leg movement activity during sleep: The theory behind the practice. *Sleep Medicine* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012; 13(4): 433-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.027>.
67. Allena M, Campus C, Morrone E, De Carli F, Garbarino S, Manfredi C, et al. Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities. *Clin Neurophysiol.* 2009; 120(7): 1282-90.
68. Gosselin N, Lanfranchi P, Michaud M, Fantini L, Carrier J, Lavigne G, et al. Age and gender effects on heart rate activation associated with periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114: 2188-95.
69. Yang C-K, Jordan AS, White DP, Winkelman JW. Heart rate response to respiratory events with or without leg movements. *Sleep.* 2006; 29(4): 553-6.
70. Nicolas A, Lesperance P, Montplaisir J. Is Excessive Daytime Sleepiness with Periodic Leg Movements during Sleep a Specific Diagnostic Category ? *Eur Neurol.* 1998; 40: 22-6.
71. Mahowald MW. Periodic Limb Movements are NOT Associated With Disturbed Sleep. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(1): 15-7.
72. Boehm G, Wetter TC, Trenkwalder C. Periodic leg movements in RLS patients as compared to controls : Are there differences beyond the PLM index? *Sleep Medicine.* 2009; 10(5): 566-71.
73. Yang C, White DP, Winkelmann J. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biological psychiatry.* 2005; 58: 510-514.
74. Fulda S, Kloiber S, Dose T, Lucae S, Holsboer F, Schaaf L, et al. Mirtazapine provokes periodic leg movements during sleep in young healthy men. *Sleep.* 2013; en prensa.
75. Högl B, Zucconi M, Provini F. RLS, PLM, and Their Differential Diagnosis — A Video Guide. *Mov Disorders.* 2007; 22: 414-9.
76. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders. 2nd edition. Diagnosis and Coding Manual. 2nd ed.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
77. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med.* 2006; 7: 175-83.
78. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn B. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. 2nd ed.* Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2012.
79. Stoohs R, Blum HC, Suh BY, Guilleminault C. Misinterpretation of sleep-breathing disorder by periodic limb movement disorder. *Sleep & breathing.* 2001; 5(3): 131-8.

80. Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep*. 2010; 33(1): 81-7.
81. Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C, et al. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol*. 2011; 11: 117.
82. Schreglmann SR, Gantenbein AR, Eisele G, Baumann CR. Transdermal rotigotine causes impulse control disorders in patients with restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(2): 207-9.
83. García-Borreguero D, Allen RP, Kohonen R, Högl B, Trenkwalder C, Oertel W, et al.; International Restless Legs Syndrome Study Group. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med*. 2007; 8(5): 520-30.
84. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep*. 1996; 19(3): 205-13.
85. Vetrugno R, La Morgia C, D'Angelo R, Loi D, Provini F, Plazzi G, et al. Augmentation of restless legs syndrome with long-term tramadol treatment. *Mov Disord*. 2007; 22(3): 424-7.
86. García-Borreguero D, Williams AM. Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*. 2010; 14(5): 339-46.
87. Akpınar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol*. 1987; 10(1): 69-79.
88. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with l-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology*. 1988; 38: 1845-8.
89. Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohonen R. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep*. 1999; 22(8): 1073-81.
90. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohonen R, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: A double-blind, crossover trial. *Sleep*. 1995; 18(8): 681-8.
91. Staedt J, Waßmuth F, Ziemann U, Hajak G, Rütger E, Stoppe G. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus l-dopa. *J Neural Transmission*. 1997; 104: 461-8.
92. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multicenter, randomized, active controlled trial. *Mov Disord*. 2007; 22(5): 696-703.
93. Mathis J, Bassetti C. Comparison of pramipexole (PPX) versus levodopa/benserazide (L/B) in the treatment of restless legs syndrome (RLS): A double blind, randomized, Swiss multi-centre crossover trial. *Mov Disord*. 2006; 21 Suppl 15: S442.
94. Eisensehr I, Ehrenberg B, Rogge Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazide. *J Neurol*. 2004; 251: 579-83.
95. Scholz H, Trenkwalder C, Kohonen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Levodopa for restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD005504. DOI: 10.1002/14651858.CD005504.pub2.
96. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 1999; 52: 944-50.

97. Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, Swieca J, Polo O, Wetter TC, et al. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: The PEARLS Study. *Neurology* 2004; 62: 1391-7.
98. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Dopamine agonists for restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD006009. DOI: 10.1002/14651858.CD006009.pub2.
99. Stiasny K, Wetter TC, Winkelmann J, Brandenburg U, Penzel T, Rubin M, et al. Long-term effects of pergolide in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology*. 2001; 56(10): 1399-402.
100. Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011; 12: 440-4.
101. Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, Hornyak M, Holinka B, Wessel K, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*. 2004; 63: 2272-9.
102. Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, Peglau I, Warmuth R, Happe S, Geisler P. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology*. 2006; 67: 1040-6.
103. Benes H, Heinrich CR, Ueberall MA, Kohnen R. Longterm. Safety and efficacy of cabergoline for the treatment of idiopathic restless legs syndrome: results from an open-label 6-month clinical trial. *Sleep*. 2004; 27: 674-682.
104. Trenkwalder C, García-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, et al.; Therapy with Ropinirole; Efficacy and Tolerability in RLS 1 Study Group. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(1): 92-7.
105. Adler CH, Hauser RA, Sethi K, Caviness JN, Marlor L, Anderson WM, et al. Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. *Neurology*. 2004; 62(8): 1405-7.
106. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K; TREAT RLS 2 (Therapy with Ropinirole: Efficacy And Tolerability in RLS 2) Study Group. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. *TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study*. *Mov Disord*. 2004; 19(12): 1414-23.
107. Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, Poceta JS, Winslow D. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep*. 2004; 27(5): 907-14.
108. Bliwise DL, Freeman A, Ingram CD, Rye DB, Chakravorty S, Watts RL. Randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial of ropinirole in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2005; 6(2): 141-7.
109. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY; TREAT RLS US Study Group. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81(1): 17-27.
110. Kushida CA, Geyer J, Tolson JM, Asgharian A. Patient- and physician-rated measures demonstrate the effectiveness of ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2008; 31(5): 281-6.
111. Benes H, Mattern W, Peglau I, Dreykluft T, Bergmann L, Hansen C, et al. Ropinirole improves depressive symptoms and restless legs syndrome severity in RLS patients: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2011; 258(6): 1046-54.
112. Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2006; 21(10): 1627-35.
113. García-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, Dreykluft T, Montagna P, Dom R, et al. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2007; 8(7-8): 742-52.
114. García-Borreguero D, Högl B, Ferini-Strambi L, Winkelmann J, Hill-Zabala C, Asgharian A, et al. Systematic evaluation of augmentation during treatment with ropinirole in restless legs syndro-

- me (Willis-Ekbom disease): results from a prospective, multicenter study over 66 weeks. *Mov Disord.* 2012; 27(2): 277-83.
115. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gómez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology.* 1999; 52(5): 938-43.
 116. Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallström Y, Albo J, Leissner L, et al.; Pramipexole RLS Study Group. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord.* 2007; 22(2): 213-9.
 117. Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T. Long-term open-label study of pramipexole in patients with primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci.* 2010; 294(1-2): 62-6.
 118. Inoue Y, Hirata K, Kuroda K, Fujita M, Shimizu T, Emura N, et al. Efficacy and safety of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: A polysomnographic randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med.* 2010; 11(1): 11-6.
 119. Högl B, García-Borreguero D, Trenkwalder C, Ferini-Strambi L, Hening W, Poewe W, et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2011; 12(4): 351-60.
 120. Jama L, Hirvonen K, Partinen M, Alakujala A, Hublin C, Tamminen I, et al. A dose-ranging study of pramipexole for the symptomatic treatment of restless legs syndrome: polysomnographic evaluation of periodic leg movements and sleep disturbance. *Sleep Med.* 2009; 10(6): 630-6.
 121. Ferini-Strambi L, Aarskog D, Partinen M, Chaudhuri KR, Sohr M, Verri D, Albrecht S. Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Med.* 2008; 9(8): 874-81.
 122. Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology.* 2006; 67(6): 1034-9.
 123. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakujala A, Hublin C, Tamminen I, et al. Open-label study of the long-term efficacy and safety of pramipexole in patients with Restless Legs Syndrome (extension of the PRELUDE study). *Sleep Med.* 2008; 9(5): 537-41.
 124. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakujala A, Hublin C, Tamminen I, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study—the PRELUDE study. *Sleep Med.* 2006; 7(5): 407-17.
 125. Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch A, Oertel WH, Koester J, Reess J. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2006; 21(9): 1404-10.
 126. Montagna P, Hornyak M, Ulfberg J, Hong SB, Koester J, Crespi G, et al. Randomized trial of pramipexole for patients with restless legs syndrome (RLS) and RLS-related impairment of mood. *Sleep Med.* 2011; 12(1): 34-40.
 127. Bassetti CL, Bornatico F, Fuhr P, Schwander J, Kallweit U, Mathis J; Swiss RLS study group. Pramipexole versus dual release levodopa in restless legs syndrome: a double blind, randomised, cross-over trial. *Swiss Med Wkly.* 2011; 141: w13274.
 128. Ma JF, Wan Q, Hu XY, Sun SG, Wang WZ, Zhao ZX, et al. Efficacy and safety of pramipexole in chinese patients with restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Med.* 2012; 13(1): 58-63.
 129. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Oldani A, Giarolli L, Bottasini V, et al. Pramipexole versus ropinirole: polysomnographic acute effects in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2011; 26(5): 892-5.
 130. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Oldani A, Fantini ML, Castronovo V, et al. First night efficacy of pramipexole in restless legs syndrome and periodic leg movements. *Sleep Med.* 2007; 8(5): 491-7.
 131. García-Borreguero D, Chen C, Allen R, Winkelman J, Dubrava S, Miceli J, et al. Long-Term Efficacy and Augmentation Assessment of a Dopamine Agonist (Pramipexole) Compared with an

- Alpha-2-Delta Ligand (Pregabalin) in Restless Legs Syndrome: Results of a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Neurology*. 2012; 79(11): e87-e91.
132. Oertel WH, Benes H, García-Borreguero D, Geisler P, Högl B, Saletu B, et al.; Rotigotine SP 709 Study Group. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med*. 2008; 9(3): 228-39.
 133. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, Oertel WH, García-Borreguero D, de Weerd AW, et al.; SP790 Study Group. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(7): 595-604.
 134. Hening WA, Allen RP, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Becker P, et al.; SP792 Study Group. Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord*. 2010; 25(11): 1675-83.
 135. Oertel WH, Benes H, García-Borreguero D, Högl B, Poewe W, Montagna P, et al. Rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med*. 2010; 11(9): 848-56.
 136. Braun M, Cawello W, Andreas JO, Boekens H, Horstmann R. Lack of pharmacokinetic interactions between transdermal rotigotine and oral levodopa/carbidopa. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49(9): 1047-55.
 137. Oertel WH, Benes H, García-Borreguero D, Geisler P, Högl B, Trenkwalder C, et al.; Rotigotine SP710 Study Group. One year open-label safety and efficacy trial with rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2008; 9(8): 865-73.
 138. Högl B, Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Geisler P, Beneš H, García-Borreguero D, Trenkwalder C, Poewe W, Schollmayer E, Kohnen R. Treatment of moderate to severe restless legs syndrome: 2-year safety and efficacy of rotigotine transdermal patch. *BMC Neurol*. 2010 Sep 28; 10: 86.
 139. Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H, Ferini-Strambi L, Högl B, Poewe W, Stiasny-Kolster K, Fichtner A, Schollmayer E, Kohnen R, García-Borreguero D; SP710 study group. Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):710-20.
 140. Beneš H, García-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Schollmayer E, Fichtner A, Kohnen R. Augmentation in the treatment of restless legs syndrome with transdermal rotigotine. *Sleep Med*. 2012; 13(6): 589-97.
 141. Tergau F, Wischer S, Wolf C, Paulus W. Treatment of restless legs syndrome with the dopamine agonist alprahydroergocryptine. *Mov Disord* 2001; 16: 731-5.
 142. Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 1988; 24: 455-8.
 143. Benes H, Deissler A, Clarenbach P, Rodenbeck A, Hajak G. Lisuride in the management of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2000; 15: S134-S135.
 144. Benes H. Idiopathisches Restless-legs-Syndrom: Behandlung mit Lisurid. *Nervenheilkunde*. 2001; 20: 119-122.
 145. Sonka K, Pretl M, Kranda K. Management of restless legs syndrome by the partial D2-agonist terguride. *Sleep Medicine*. 2003; 4: 455-7.
 146. Evidente VG. Piribedil for restless legs syndrome: a pilot study. *Mov Disord*. 2001; 16: 579-81.
 147. Inoue Y, Mitani H, Nanba K, Kawahara R. Treatment of periodic leg movement disorder and restless leg syndrome with talipexole. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1999; 53: 283-5.
 148. García-Borreguero D, Winkelman J, Adams A, Ellis A, Morris M, Lamb J, et al., on behalf of sumanirole in RLS study group. Efficacy and tolerability of sumanirole in restless legs syndrome: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Sleep Med*. 2007; 8: 119-127.

149. García-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernández G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology*. 2002; 59: 1573-9.
150. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Parapatits S, Gruber G, Nia S, et al. Comparative placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies on the acute effects of gabapentin versus ropinirole in restless legs syndrome. *J Neural Transm*. 2010; 117: 463-73.
151. Cundy KC, Sastry S, Luo W, Zou J, Moors TL, Canafax DM. Clinical pharmacokinetics of XP13512, a novel transported prodrug of gabapentin. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 1378-88.
152. Walters AS, Ondo WG, Kushida CA, Becker PM, Ellenbogen AL, Canafax DM, et al. Gabapentin Enacarbil in Restless Legs Syndrome: A Phase 2b, 2-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32(6): 311-20.
153. Kushida CA, Walters AS, Becker P, Thein SG, Perkins AT, Roth T, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study of Xp13512/Gsk1838262 in the Treatment of Patients With Primary Restless Legs Syndrome. *Sleep*. 2009; 32(2): 159-68.
154. Kushida CA, Becker PM, Ellenbogen AL, Canafax DM, Barrett RW. XP052 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. *Neurology*. 2009; 72(5): 439-46.
155. Bogan RK, Bornemann MA, Kushida CA, Trần PV, Barrett RW. XP060 Study Group. Long-term maintenance treatment of restless legs syndrome with gabapentin enacarbil: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(6): 512-21.
156. Winkelman JW, Bogan RK, Schmidt MH, Hudson JD, DeRossett SE, Hill-Zabala CE. Randomized polysomnography study of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2011; 26(11): 2065-72.
157. Lee DO, Ziman RB, Perkins AT, Poceta JS, Walters AS, Barrett RW. XP053 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2011; 7(3): 282-92.
158. Ellenbogen AL, Thein SG, Winslow DH, Becker PM, Tolson JM, Lassauzet ML. A 52-week study of gabapentin enacarbil in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2011; 34(1): 8-16.
159. Inoue Y, Uchimura N, Kuroda K, Hirata K, Hattori N. Long-term efficacy and safety of gabapentin enacarbil in Japanese restless legs syndrome patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012; 36(2): 251-7.
160. Allen R, Chen C, Soaita A, Wohlberg C, Knapp L, Peterson BT, et al. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2010; 11(6): 512-9.
161. García-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM, Albares J, Pascual M, Palacios JC, et al. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2010; 74(23): 1897-904.
162. Telstad W, Sørensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 288(6415): 444-6.
163. Lundvall O, Abom PE, Holm R. Carbamazepine in restless legs. A controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983; 25(3): 323-4.
164. Zucconi M, Coccagna G, Petronelli R, Gerardi R, Mondini S, Cirignotta F. Nocturnal myoclonus in restless legs syndrome effect of carbamazepine treatment. *Funct Neurol*. 1989; 4(3): 263-71.
165. Jimenez-Trevino L. Oxcarbazepine treatment of restless legs syndrome: three case reports. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32(3): 169-70.
166. Ehrenberg BL, Eisenkehr I, Corbett KE, Crowley PF, Walters AS. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20(5): 574-8.

167. Pérez Bravo A. Topiramate use as treatment in restless legs syndrome. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004; 32(3): 132-7.
168. Youssef EA, Wagner ML, Martinez JO, Hening W. Pilot trial of lamotrigine in the restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2005; 6(1): 89. Epub 2004 Dec 25.
169. Della Marca G, Vollono C, Mariotti P, Mazza M, Mennuni GF, Tonali P, et al. Levetiracetam can be effective in the treatment of restless legs syndrome with periodic limb movements in sleep: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(4): 566-7.
170. Matsui A, Williams JT. Opioid-sensitive GABA inputs from rostromedial tegmental nucleus synapse onto midbrain dopamine neurons. *J Neurosci*. 2011; 31(48): 17729-35.
171. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord*. 2001; 16: 1105-9.
172. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep*. 1993; 16: 327-32.
173. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 241-4.
174. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2005; 20: 345-8.
175. Inami Y, Horiguchi J, Nishimatsu O, Sasaki A, Sukegawa T, Katagiri H, et al. A polysomnographic study on periodic limb movements in patients with restless legs syndrome and neuroleptic-induced akathisia. *Hiroshima J Med Sci*. 1997; 46(4): 133-41.
176. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiani A, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001; 11(2): 153-61.
177. Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1984; 69(6): 428-30.
178. Boghen D, Lamothe L, Elie R, Godbout R, Montplaisir J. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci*. 1986; 13(3): 245-7.
179. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep*. 1986; 9(3): 385-92.
180. Edinger JD, Fins AI, Sullivan RJ, Marsh GR, Dailey DS, Young M. Comparison of cognitive-behavioral therapy and clonazepam for treating periodic limb movement disorder. *Sleep*. 1996; 19(5): 442-4.
181. Ohanna N, Peled R, Rubin AH, Zomer J, Lavie P. Periodic leg movements in sleep: effect of clonazepam treatment. *Neurology*. 1985; 35(3): 408-11.
182. Horiguchi J, Inami Y, Sasaki A, Nishimatsu O, Sukegawa T. Periodic leg movements in sleep with restless legs syndrome: effect of clonazepam treatment. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1992; 46(3): 727-32.
183. Bonnet MH, Arand DL. The use of triazolam in older patients with periodic leg movements, fragmented sleep, and daytime sleepiness. *J Gerontol*. 1990; 45(4): M139-44.
184. Bonnet MH, Arand DL. Chronic use of triazolam in patients with periodic leg movements, fragmented sleep and daytime sleepiness. *Aging (Milano)*. 1991; 3(4): 313-24.
185. Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Roth T. Efficacy of a reduced triazolam dose in elderly insomniacs. *Neurobiol Aging*. 1985; 6(4): 293-6.
186. Doghramji K, Browman CP, Gaddy JR, Walsh JK. Triazolam diminishes daytime sleepiness and sleep fragmentation in patients with periodic leg movements in sleep. *J Clin Psychopharmacol*. 1991; 11(5): 284-90.
187. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep*. 1986; 9(3): 385-92.
188. Moldofsky H, Tullis C, Quance G, Lue FA. Nitrazepam for periodic movements in sleep (sleep-related myoclonus). *Can J Neurol Sci*. 1986; 13(1): 52-4.

189. Davis BJ, Rajpur A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *European Neurology* 2000; 43: 70-5.
190. Earley CJ, Horska A, Mohamed MA, Barker PB, Beard JL, Allen RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome. *Sleep Medicine*. 2009; 10: 206-11.
191. Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2009; 24(10): 1445-52.
192. Wang J, O' Reilly B, Venkararaman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med*. 2009; 10(9): 973-5.
193. Allen RP, Adler CH, Duc W, Butcher A, Bregman DB, Earley CJ. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: A multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med*. 2011; 12: 906-13.
194. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD007834. DOI: 10.1002/14651858.CD007834.pub2.
195. Silber M H, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome Foundation. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004; 79: 916-22.
196. Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Gwinn-Hardy K. Amantadine is beneficial in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2000; 15: 324-7.
197. Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep*. 1996; 19: 52-8.
198. Handwerker J-VJ, Palmer RF. Clonidine in the treatment of "restless leg" syndrome. *N Eng J Medicine* 1985; 313: 1228-9.
199. Bamford CR, Sandyk R. Failure of clonidine to ameliorate the symptoms of restless legs syndrome. *Sleep*. 1987; 10: 398-9.
200. Zoe A, Wagner ML, Walters AS. High-dose clonidine in a case of restless legs syndrome. *Annals of Pharmacotherapy* 1994; 28: 878-881.
201. van Dijk JG, Bollen EL, Slootweg J, van der Meer CM, Durian FW, Zwinderman AH. Geen verschil in werkzaamheid tussen hydrokinine en placebo bij het restless legs-syndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 1991; 135: 759-63.
202. Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep*. 1998; 21: 501-5.
203. Sandyk R, Kwo-on-Yuen PF, Bamford CR. The effects of baclofen in the restless legs syndrome: evidence for endogenous opioid involvement. *J Clin Psychopharmacol*. 1988; 8: 440-441.
204. Ayres SJ, Mihan R. Leg cramps (systemma) and "restless legs" syndrome. Response to vitamin E (tocopherol). *California Medicine*. 1969; 111: 87-91.
205. Blattler W, Muhlemann M. Restless legs und nachtlliche Beinkrampfe – Vergessenes zur Diagnose – Neues zur Therapie. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medecine*. 1982; 112: 115-7.
206. Kapur N, Friedman R. Oral ketamine: a promising treatment for restless legs syndrome. *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 94: 1558-9.
207. Cuellar NG, Ratcliffe SJ. Does valerian improve sleepiness and symptom severity in people with restless legs syndrome? *Altern Ther Health Med*. 2009; 15: 22-8.
208. Lin Z. How to treat restless leg syndrome with traditional Chinese medicine? *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2003; 23: 306-7.

209. Hu J. Acupuncture treatment of restless leg syndrome. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2001; 21: 312-6.
210. Mountfield JA. Restless leg syndrome relieved by cessation of smoking. *CMAJ*. 1985; 133: 426-7.
211. Molnar MZ, Novak M, Mucsi I. Management of restless legs syndrome in patients on dialysis. *Drugs*. 2006; 66(5): 607-24.
212. Azar SA, Hatefi R, Talebi M. Evaluation of Effect of Renal Transplantation in Treatment of Restless Legs Syndrome. *Transplant Proc*. 2007; 39: 1132-3.
213. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs A, Pap J, et al. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 388-96.
214. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 663-70.
215. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 1089-95.
216. Zilberman M, Silverberg DS, Schwartz D, Oksenberg A. Restless legs syndrome (RLS) in anemic patients with congestive heart failure and chronic renal failure: lack of effect of anemia treatment. *Int J Cardiol*. 2010; 143: 205-7.
217. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohlen R, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep*. 1995; 18(8): 681-8.
218. Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep*. 1996; 19(3): 214-8.
219. Pellicchia MT, Vitale C, Sabatini M, Longo K, Amboni M, Bonavita V, Barone P. Ropinirole as a treatment of restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis: an open randomized crossover trial versus levodopa sustained release. *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27(4): 178-81.
220. Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M. Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail*. 2004; 26(4): 393-7.
221. Pieta J, Millar T, Zacharias J, Fine A, Kryger M. Effect of pergolide on restless legs and leg movements in sleep in uremic patients. *Sleep*. 1998; 21(6): 617-22.
222. Miranda M, Kagi M, Fabres L, Aguilera L, Alvo M, Elgueta L, et al. Pramipexole for the treatment of uremic restless legs in patients undergoing hemodialysis. *Neurology*. 2004; 62(5): 831-2.
223. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(1): 104-8.
224. Tan J, Derwa A, Sanu V, Rahman N, Woodrow G. Gabapentin in treatment of restless legs syndrome in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2006; 26(2): 276-8.
225. Read DJ, Feest TG, Nassim MA. Clonazepam: effective treatment for restless legs syndrome in uraemia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 283(6296): 885-6.
226. Alves DA, Carvalho LB, Morais JF, Prado GF. Restless legs syndrome during pregnancy in Brazilian women. *Sleep Med*. 2010; 11: 1049-54.
227. Neau JP, Porcheron A, Mathis S, Julian A, Meurice JC, Paquereau J, et al. Restless legs syndrome and pregnancy: a questionnaire study in the Poitiers District, France. *Eur Neurol*. 2010; 64: 268-74.
228. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 196-202.
229. Neau JP, Marion P, Mathis S, Julian A, Godeneche G, Larrieu D, et al. Restless legs syndrome and pregnancy: follow-up of pregnant women before and after delivery. *Eur Neurol*. 2010; 64: 361-6.
230. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*. 2004; 63: 1065-9.

231. Sikandar R, Khealani BA, Wasay M. Predictors of restless legs syndrome in pregnancy: a hospital based cross sectional survey from Pakistan. *Sleep Med.* 2009; 10: 676-8.
232. Chen PH, Liou KC, Chen CP, Cheng SJ. Risk factors and prevalence rate of restless legs syndrome among pregnant women in Taiwan. *Sleep Med.* 2012; 13: 1153-7.
233. Tunç T, Karadag YS, Dogulu F, Inan LE. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Mov Disord.* 2007; 22: 627-31.
234. Picchietti DL, Wang VC, Picchietti MA. Intravenous iron given prior to pregnancy for restless legs syndrome is associated with remission of symptoms. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8: 585-6.
235. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 73: 236-42.
236. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68: 66-71.
237. Laloi-Michelin M, Ciraru-Vignerón N, Meas T. Cabergoline treatment of pregnant women with macroprolactinomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 99: 61-2.
238. Dostal M, Weber-Schoendorfer C, Sobesky J, Schaefer C. Pregnancy outcome following use of levodopa, pramipexole, ropinirole, and rotigotine for restless legs syndrome during pregnancy: a case series. *Eur J Neurol.* 2012 Oct 22. doi: 10.1111/ene.12001. [Epub ahead of print].
239. Watanabe T, Matsubara S, Baba Y, Tanaka H, Suzuki T, Suzuki M. Successful management of pregnancy in a patient with Segawa disease: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35: 562-4.
240. Scott M, Chowdhury M. Pregnancy in Parkinson's disease: unique case report and review of the literature. *Mov Disord.* 2005; 20: 1078-9.
241. Routiot T, Lurel S, Denis E, Barbarino-Monnier P. Maladie de Parkinson et grossesse: cas clinique et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2000; 29: 454-7.
242. Hagell P, Odin P, Vingé E. Pregnancy in Parkinson's disease: a review of the literature and a case report. *Mov Disord.* 1998;13:34-8.
243. Ball MC, Sagar HJ. Levodopa in pregnancy. *Mov Disord.* 1995; 10:115.
244. Mucchiuti M, Belgrado E, Cutuli D, Antonini A, Bergonzi P. Pramipexole-treated Parkinson's disease during pregnancy. *Mov Disord.* 2004; 19: 1114-5.
245. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al.; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 2012; 78: 1692-9.
246. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA.* 2011; 305: 1996-2002.
247. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 310-7.
248. Wilton LV, Shakir S. A postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3,100 patients in England. *Epilepsia.* 2002; 43: 983-92.
249. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 193-8.
250. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007; 47: 468-74.
251. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, et al.; National Birth Defects Prevention Study. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: 314.e1-11.
252. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67: 1253-61.

BIBLIOGRAFÍA

253. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth.* 2012; 21: 163-7.
254. Sharpe C, Kuschel C. Outcomes of infants born to mothers receiving methadone for pain management in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F33-6.
255. Parikh R, Hussain T, Holder G, Bhoyar A, Ewer AK. Maternal methadone therapy increases QTc interval in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96: F141-3.
256. Hadi I, da Silva O, Natale R, Boyd D, Morley-Forster PK. Opioids in the parturient with chronic nonmalignant pain: a retrospective review. *J Opioid Manag.* 2006; 2: 31-4.

