



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

Tratamiento del síndrome de las piernas inquietas

Autor: Javier Santandreu Salvador

Tutor: Dra. Juana Benedí González

Convocatoria: Junio del año 2018

Resumen

El síndrome de Piernas Inquietas (SPI), (Restless Legs Syndrom, RLS) o enfermedad de Willis-Ekbom es un trastorno neurológico caracterizado por la percepción de sensaciones molestas en las extremidades y, especialmente, las piernas en estado de reposo (sentado o acostado). Estas molestas sensaciones inducen a la persona a levantarse, caminar y en general moverse – ya que con el movimiento se alivian o incluso desaparecen – provocando importantes alteraciones en el sueño y en el desempeño cotidiano de las actividades de los pacientes. El SPI afecta a cerca del 10% de la población adulta, manifestándose con una especial intensidad en un 2-3% de la población; menos del 10% de los casos clínicos están diagnosticados. La causa exacta de SPI no se conoce, aunque muchos estudios han demostrado que existe una alteración de la neurotransmisión dopaminérgica, por otro lado el hierro juega un papel importante en la función óptima del sistema dopaminérgico. Dado el carácter incurable del SPI idiopático, el objetivo del tratamiento farmacológico es paliar los síntomas, pero no actúa sobre las causas de la enfermedad ni modifica su curso evolutivo. Habida cuenta de que la fisiopatología del SPI idiopático se relaciona con defectos del sistema dopaminérgico, del metabolismo del hierro y con los mecanismos de control del dolor, las estrategias terapéuticas están diseñadas para reponer los trastornos del sistema dopaminérgico (agonistas dopaminérgicos) y los del metabolismo del hierro (suplementos del hierro), o para aliviar el dolor (moduladores $\alpha 2\delta$, opioides). Dado que el SPI está infradiagnosticado, la farmacia comunitaria es un espacio de especial importancia para facilitar la detección de un importante problema neurológico.

Introducción y antecedentes

La primera descripción clínica de la patología data de la segunda mitad del siglo XVII y procede de Thomas Willis (médico de Carlos II de Inglaterra), en el año 1672. Sin embargo, la denominación de “*piernas inquietas*” se hizo oficial internacionalmente en 1945, debido fundamentalmente al neurólogo sueco Karl Ekbom, quien describió el síndrome.

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) o enfermedad de Willis-Ekbom es un trastorno neurológico caracterizado por la percepción de sensaciones en las extremidades y, especialmente, las piernas en estado de reposo que a los pacientes les suele costar describir, 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, y otros pacientes lo describen como una especie de hormigueo. El aspecto más específico del SPI es que los síntomas aparecen cuando el enfermo está en reposo, y mejoran con el movimiento¹ de forma casi

inmediata, pero si el paciente se vuelve a relajar, esta reaparece. La necesidad de mover las piernas se parece a una compulsión, a la sensación que precede a un tic¹. Esto provoca importantes alteraciones en el sueño y en el desempeño cotidiano de las actividades de los pacientes.

Epidemiología

Los datos de varios estudios europeos muestran que la incidencia del SPI, con diferentes grados de frecuencia o gravedad, varía entre el 5% y el 11% según los países, manifestándose con una especial intensidad en un 2-3% de la población, aunque existen muchas dudas sobre la incidencia real, ya que algunos estudios apuntan que la tasa de diagnósticos recogería a menos del 10% de los pacientes reales. En un estudio descriptivo transversal desarrollado en un centro de atención primaria en España¹⁷, los mayores de 50 años que consultaron por cualquier motivo fueron encuestados sobre cumplimiento de los criterios diagnósticos. La prevalencia hallada fue del 11,6% (IC95% 7,9 a 15,3). Un 73,5% fueron mujeres y un 26,5%, hombres (2,8:1), aunque solo un 15% de estos refirieron una repercusión importante en su calidad de vida. En definitiva, el SPI ocurre en ambos sexos, pero la incidencia es mayor en las mujeres¹⁹. Aunque el síndrome puede comenzar a cualquier edad, incluso en la infancia, la mayoría de los pacientes gravemente afectados son de edad media o mayores. En ocasiones, la presentación infantil del SPI es diagnosticada erróneamente como un trastorno con déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o, genéricamente, como dolores propios del crecimiento¹.

El SPI es especialmente frecuente en situaciones que inducen déficit de hierro o alteración de su metabolismo, como el embarazo, de hecho varios estudios epidemiológicos han encontrado que la prevalencia de SPI entre las mujeres embarazadas oscila entre un 10% y un 34%, aunque en general hay remisión completa de los síntomas poco después del parto; sin embargo, en algunas pacientes, pueden continuar después del mismo¹⁸. En cualquier caso, el SPI durante el embarazo se asocia con un incremento del riesgo de padecer algunas complicaciones, incluyendo preeclampsia y necesidad de cesáreas.

Diagnóstico

Los principales signos y síntomas que definen el síndrome de piernas inquietas (SPI) sirven de criterio diagnóstico, tal como se define por el *International RLS (ILRS) Study Group*¹, (tabla I):

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

La presencia de estos cuatro criterios simultáneamente es necesaria para hacer el diagnóstico. Además existen unos criterios de apoyo utilizados para apoyar los diagnósticos de SPI¹, lo cual permite confirmar la presencia de esta enfermedad (tabla II):

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

Aunque el diagnóstico del SPI se realiza en base a los criterios clínicos reseñados, en determinados casos es necesaria la realización de pruebas complementarias (tabla III) como método auxiliar para asegurar el diagnóstico y evaluar la gravedad¹.

Tabla III. 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 el laboratorio del sueño	Es caro Larga duración Especificidad:80% Sensibilidad: 80%
	SIT	PLMS Escala analógica visual	Dudas diagnósticas en casos de síntomas exclusivamente nocturnos e intensos nocturnos	Simplicidad Se realiza en vigilia	Falsos negativos Sensibilidad: 82%
	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; PSG: polisomnografía, PLMS: movimientos periódicos de las piernas durante el sueño; SIT: test de inmovilización sugerida.

Etiología y Fisiopatología

La causa exacta de SPI no se conoce. Muchos estudios han demostrado que existe una alteración de la neurotransmisión dopaminérgica, pero no una hipofunción dopaminérgica. El hierro juega un papel importante en la función óptima del sistema dopaminérgico, lo que se relaciona con la presencia de cuadros de ferropenia en muchos pacientes con SPI. La dopamina es un neurotransmisor que juega un papel capital en la regulación neurológica de

los movimientos voluntarios. Existe un historial familiar de la enfermedad en aproximadamente un 65 % de los casos, lo que sugiere una forma genética del trastorno²⁰. Hasta el momento, no se ha identificado ningún gen cuya mutación pueda provocar el SPI, pero sí variantes (polimorfismos) en cuatro genes que, aunque no son necesariamente patológicas, pueden inducir cambios en la expresión o la actividad de algún gen (MEIS1, BTBD9, MAP2K5- LBXCOR1 y PTPRD). 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 hierro²¹.

Por otro lado, parece probada la relación entre ferropenia y SPI; de hecho, 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 férrico, por lo que en individuos genéticamente predispuestos, circunstancias ambientales que supongan un déficit de hierro, como una pérdida de sangre, hemorragias, menstruaciones abundantes, o un consumo excesivo, como el embarazo, pueden desenmascarar o agravar un SPI hasta entonces latente o asintomático¹.

Hierro y dopamina están relacionados, dado que el hierro actúa como cofactor del enzima tirosina-hidroxilasa, que tiene un efecto limitante sobre la síntesis de dopamina. Además, este enzima es menos activo durante las últimas horas del día y el déficit de hierro altera aún más su funcionamiento en las horas de oscuridad. Precisamente, un rasgo muy llamativo del SPI es que la aparición o agravamiento de los síntomas suceden al final del día²².

En resumen, todos estos datos parecen sugerir que habría en el SPI una disfunción en el transporte de hierro al sistema nervioso central provocada por la coexistencia de múltiples factores genéticos que disminuyen la eficacia de dicho transporte. En el caso de que exista un déficit de hierro en sangre, el transporte hacia el sistema nervioso central (ya de por sí poco eficiente en condiciones normales) resultaría aún menos eficaz. Pero incluso con niveles normales de hierro en sangre, los individuos con determinada carga genética no conseguirían alcanzar unos niveles neuronales óptimos de hierro. Este déficit de hierro neuronal sería el responsable de 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 SPI¹.

Por último, al estudiar a un paciente con dolor o molestias en las piernas que cumple los criterios de SPI anteriormente mencionados, 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 imitar 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. Con lo cual se puede deducir que el SPI secundario no es una patología con una identidad real propia, sino un conjunto de síntomas derivados de las consecuencias o el curso de otras entidades patológicas conocidas, mientras que el SPI idiopático o primario si es una enfermedad en sí misma, cuya fisiopatología queda resumida en la figura I:

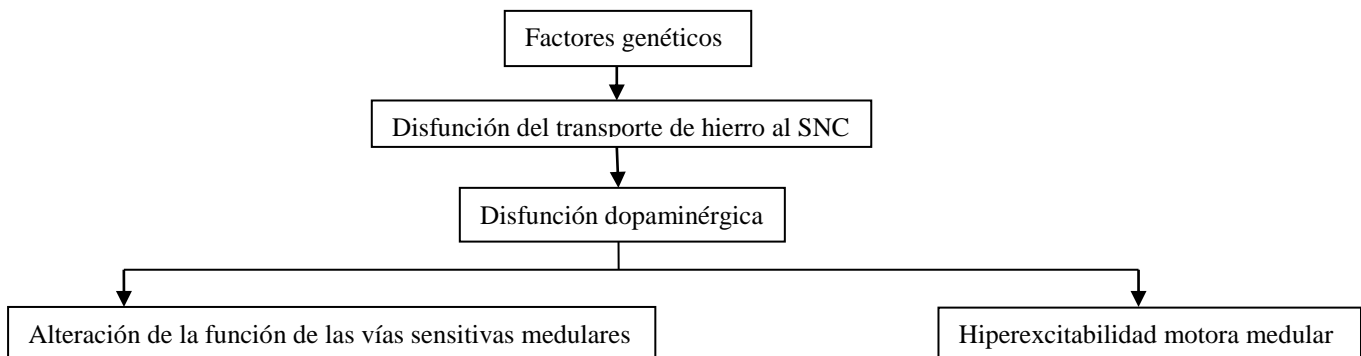


Figura 1. Fisiopatología del síndrome de piernas inquietas.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es realizar una revisión actualizada sobre los distintos tratamientos empleados en el Síndrome de las piernas inquietas (SPI), comentando diversos aspectos de los mismos como el fenómeno de aumento que producen, su eficacia en el tratamiento del SPI a corto y largo plazo, reacciones adversas que producen (RAM), etc. Además se realizará una revisión de los estudios clínicos de los cuales se han obtenido los datos antes mencionados para así determinar la necesidad o no de más ensayos clínicos.

Por otro lado se pretenderá dar a conocer esta patología, debido a que es una enfermedad muy desconocida, y sin embargo muy prevalente, la cual produce una disminución increíble en la calidad de vida de los pacientes.

Metodología

Para la elaboración de este trabajo se ha recurrido a la revisión bibliográfica de múltiples ensayos clínicos publicados, revisiones previas, artículos científicos, revistas especializadas, además de diversas bases de datos tales como Pubmed, Cochrane, Portalfarma ó Fistera.

Resultados

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es una enfermedad que, por el momento, no tiene curación y dura toda la vida. No obstante, algunos tratamientos pueden facilitar el control del trastorno, disminuyendo los síntomas y aumentando los períodos de sueño reparador. El control sintomático se consigue habitualmente combinando fármacos con acciones sobre el estilo de vida de los pacientes.

-Tratamiento no farmacológico:

Para aquellos con síntomas leves a moderados, la prevención es la clave. Las medidas sobre el estilo de vida se basan en normalizar en lo posible el sueño nocturno y las actividades diurnas, así como reducir o eliminar los factores de riesgo o potenciadores del SPI. En este sentido, es importante mantener un horario regular de sueño, realizar ejercicio físico moderado (principalmente a última hora de la tarde y de tipo aeróbico) y reducir el consumo de café, tabaco y alcohol. También es importante evitar ciertos fármacos que pueden empeorar los síntomas, por sus efectos antidopaminérgicos. Algunos pacientes perciben que los síntomas del SPI son menores durante las primeras horas de la mañana, por lo que cambian su rutina de dormir. También tomar un baño caliente, darse masajes en las piernas puede ayudar a aliviar los síntomas en algunos pacientes. El procedimiento extrafarmacológico mejor estudiado es el ejercicio físico moderado, con el que se han llevado a cabo varios ensayos clínicos controlados², cuyos resultados concluyen que la actividad física regular sí puede ser recomendada para el tratamiento de los síntomas del SPI.

-Tratamiento farmacológico:

Dado el carácter incurable (por el momento) del SPI idiopático, el objetivo del tratamiento farmacológico es paliar los síntomas, pero no actúa sobre las causas de la enfermedad ni modifica su curso evolutivo. En cualquier caso, si se abandona el tratamiento farmacológico, los síntomas generalmente reaparecen inmediatamente. Por otro lado, es preciso considerar que existen formas secundarias del SPI, obviamente, en estas formas secundarias el objetivo terapéutico primario consiste en tratar la enfermedad de base. Las opciones farmacológicas actualmente utilizadas en el tratamiento del SPI idiopático son los agentes dopaminérgicos de acción central, ciertos anticonvulsivantes y ciertos opioides. A algunos pacientes se les prescriben benzodiazepinas (clonazepam, diazepam, etc.) con el fin de facilitar un sueño más reparador, pero no alivian los síntomas del SPI y pueden causar somnolencia diurna. En general los fármacos dopaminérgicos son considerados como el tratamiento inicial de

preferencia, mientras que opioides como la oxycodona ó antiepilépticos como gabapentina y pregabalina se consideran tratamientos de segunda línea.

A continuación se irán detallando los distintos tratamientos que se han mencionado:

-Agentes dopaminérgicos: Han sido oficialmente autorizados para esta indicación en España pramipexol (EFG, *Mirapexin*®), rotigotina (*Neupro*®) y ropinirol (EFG, *Adartrel*®, *Requip*®). Su fundamento es potenciar la actividad de los circuitos neuronales interconectados con dopamina, supuestamente deficientes en el SPI, como ocurre en la enfermedad de Parkinson; de hecho, su utilización deriva de su empleo terapéutico en esta última. Se han reportado también buenos resultados con tratamientos cortos con levodopa asociada a carbidopa (EFG, *Sinemet*®), aunque muchos de los pacientes eventualmente desarrollaron lo que se conoce como *aumento*, un término que alude a que los síntomas del SPI se reducen por la noche pero comienzan cada vez más temprano durante el día, se agravan e incluso pueden aparecer en extremidades antes no afectadas, como los brazos. Los agonistas dopaminérgicos han demostrado dar lugar a la mejoría más importante de todos los fármacos, determinada mediante la reducción de la puntuación de la *International RLS Severity Rating Scale* (IRLS), en comparación con el placebo³. Las comparaciones entre agonistas dopaminérgicos revelan una eficacia más alta para la cabergolina y la pergolida, derivados ergóticos, pero a ello deben contraponerse los efectos secundarios potencialmente graves a los que se asocian, como el riesgo de fibrosis valvular cardiaca. El pramipexol, la rotigotina y el ropinirol, de estructura no ergótica, muestran una eficacia algo menor que los anteriores, pero resultan más adecuados desde el punto de vista toxicológico. Son varios los estudios controlados realizados con pramipexol. Entre los más relevantes, cabe destacar uno realizado sobre 204 pacientes chinos con SPI⁴, que fueron aleatoriamente asignados a recibir un tratamiento con pramipexol (0,25 a 0,75 mg/24 h, con titulación individualizada) o placebo, 2-3 h antes de acostarse durante 12 semanas. Al final de este periodo, la reducción media de la puntuación IRSL fue de 13,2 vs. 9,3 puntos; un mes después los respectivos valores fueron de 12,1 vs. 8,3. Aunque algunos estudios iniciales con pramipexol sugerían que la incidencia de aumento era muy infrecuente, estudios posteriores más prolongados han sugerido niveles de aumento del 32%. En cualquier caso, el porcentaje de este fenómeno es inferior al observado en pacientes tratados con levodopa ($\geq 80\%$) y, de hecho, parecen más proclives a ocurrir en pacientes que los habían presentado anteriormente con la levodopa.

En el caso del ropinirol también hay estudios clínicos controlados que muestran su eficacia en el SPI. En este sentido, en un ensayo doblemente ciego, aleatorizado y controlado con placebo, realizado en un conjunto de 404 pacientes con SPI grave o muy grave (puntuación

IRLS ≥ 24), recibieron ropinirol (0,25-4 mg, con titulación personal de la dosis) o placebo a lo largo de 26 semanas, seguido por una fase abierta de seguimiento de 40 semanas durante las que todos los pacientes incluidos (269) recibieron ropinirol. Los resultados mostraron que el ropinirol fue significativamente mejor que el placebo en lo que respecta al cambio desde el inicio en la puntuación total IRLS, tanto durante el tratamiento a corto como a largo plazo⁵. La incidencia de aumento fue $\leq 4\%$ con ropinirol. La rotigotina tiene la peculiaridad de ser administrada de forma transdérmica, mediante parches, lo que facilita la adherencia al tratamiento y limita la incidencia de algunos de los efectos adversos atribuibles al fármaco. Un amplio ensayo clínico evaluó la efectividad y la tolerabilidad de este medicamento durante tres meses en la práctica clínica cotidiana en Alemania, sobre un conjunto de 684 pacientes con SPI, de los cuales 418 (61%) finalizaron el estudio. La dosificación media de rotigotina fue de 2,4 mg/24 h. Los resultados mostraron que la rotigotina mejoró todos los epígrafes de la escala IRLS, siendo la mejora más pronunciada en los síntomas diurnos mientras está en reposo (- 2.9)⁶. La mayoría de los pacientes que habían sido tratados previamente con levodopa (57%), pramipexol (84%) o ropinirol (78%) interrumpieron la monoterapia con estos medicamentos cuando se inició el tratamiento con rotigotina⁶. Otro estudio doblemente ciego y controlado con placebo evaluó específicamente los efectos de la rotigotina transdérmica (1-3 mg/24 h) sobre los síntomas diurnos en 150 pacientes con SPI idiopático, a lo largo de 12 semanas. Los resultados mostraron una variación media de -14,9 puntos en la escala ILRS vs. -12,7 con placebo, una diferencia estadísticamente no significativa⁷.

Por lo que respecta a la levodopa (asociada a un inhibidor de la dopa descarboxilasa, como la carbidopa), se trata del primer medicamento utilizado en esta indicación que demostró una eficacia objetiva, reduciendo la gravedad y la frecuencia de los síntomas del SPI en mayor medida que el placebo, particularmente los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, monitorizados en polisomnografía, aunque no parece influir en el tiempo total de sueño. En cualquier caso, los primeros estudios observaron una notable mejoría en la calidad de vida y la calidad del sueño evaluada por el paciente; solo un número muy bajo de pacientes interrumpió el tratamiento debido a los efectos adversos. Sin embargo, tras la progresiva incorporación de los agonistas dopaminérgicos en clínica, varios ensayos clínicos controlados que compararon la levodopa con la cabergolina, la pergolida y el pramipexol mostraron un mejor perfil de estos últimos con respecto a la reducción de la gravedad del SPI, la mejoría de los síntomas y la calidad de vida²³. Desafortunadamente, el uso prolongado de la levodopa presenta dos problemas que limitan la utilidad: un fenómeno de rechazo y otro de aumento. El fenómeno de rechazo es consecuencia de la breve semivida de eliminación de la

levodopa, ya que en mitad de la noche los pacientes experimentan una recurrencia de su sintomatología, debido a la reducción de los niveles de dopamina circulante proveniente de la levodopa. La adición de un preparado de liberación sostenida puede retrasar la aparición del rebote hasta la mañana, aunque la eficacia a largo plazo de esta estrategia no está bien establecida. Sin embargo, el fenómeno de aumento es un problema grave de la levodopa. Hasta más de un 80% de los pacientes tratados con levodopa pueden experimentar síntomas de aumento tras algunos meses de tratamiento con levodopa.

-Antiepilépticos:

Los antiepilépticos son una opción de segunda línea y se recomiendan en caso de ineficacia de los fármacos dopaminérgicos. Es importante tener en cuenta que ninguno de ellos tiene reconocida oficialmente en España la indicación del tratamiento del SPI. La carbamazepina (EFG, Tegretol®), en dosis de 100-400 mg al atardecer, ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados que es eficaz para el alivio de las parestesias y la disminución del número de crisis de SPI, pero sin mejorar las alteraciones de sueño asociadas. Además, la frecuencia de los efectos indeseables con este fármaco es alta, por lo cual parece que actualmente se prefiere la gabapentina (EFG, Neurontin®), que también es eficaz y se tolera mejor. La gabapentina impide la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana de la terminal e inhibe la liberación de neurotransmisores. Tanto gabapentina como otros fármacos relacionados con ella muestran una notable predilección por las sinapsis más activas, frenando así preferentemente la actividad de las redes neuronales hiperexcitables implicadas en el origen de las crisis epilépticas o del dolor neuropático. Algunos ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con SPI secundario a insuficiencia renal, a los que se administró gabapentina en dosis de 100-400 mg (mucho menores de los 900- 3.600 mg/día empleados en epilepsia y en dolor neuropático), han mostrado efectos significativamente superiores respecto al placebo. La eficacia de la gabapentina (200 mg/24 h) ha sido estudiada frente a la combinación de levodopa-carbidopa (110 mg/24 h) en pacientes hemodializados para comprobar sus efectos sobre los síntomas del SPI y los problemas del sueño, a lo largo de cuatro semanas⁸. Los resultados mostraron que la gabapentina mejoró significativamente la puntuación total IRLS (reducción media -17) en comparación con levodopa-carbidopa (-13). En cuanto a los parámetros del sueño, esta última mejoró la calidad del sueño, la latencia del sueño y la duración del sueño; la gabapentina también fue eficaz en relación con los parámetros del sueño (P <0,0001).

Otros fármacos relacionados con la gabapentina, como la pregabalina (EFG, Lyrica®), han sido objeto de investigación clínica en el tratamiento del SPI. Sin embargo, por el momento,

como ocurre con el resto de agentes anticonvulsivantes, ninguno de ellos tiene reconocida esta indicación. Sea como fuere, la pregabalina ha sido comparada con el pramipexol (que sí tiene reconocida oficialmente esta indicación) en un amplio estudio doblemente ciego y aleatorizado, realizado sobre 719 pacientes con SPI a lo largo de un año⁹. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir un año (52 semanas) de tratamiento con 300 mg/día de pregabalina, o pramipexol (0,25 o 0,5 mg/día), o 12 semanas de placebo seguidas de otras 40 con uno de los tratamientos activos. Durante el período inicial de 12 semanas, la mejora (reducción) en las puntuaciones medias de la escala IRLS fue mayor, en 4,5 puntos, entre los participantes que recibieron pregabalina que entre aquellos que recibieron placebo, y la proporción de pacientes con síntomas que mejoraron mucho o muchísimo también fue mayor con pregabalina que con placebo (71,4% vs. 46,8%). La tasa de aumento en un período de 40 o 52 semanas fue significativamente menor con pregabalina que con la dosis de pramipexol de 0,5 mg (2,1 vs 7,7%), pero no con la de 0,25 mg (2,1 vs 5,3%). Esta misma comparación entre tratamientos se ha realizado en relación a los efectos sobre las alteraciones del sueño en pacientes con SPI. En este sentido, en otro estudio aleatorizado, doblemente ciego y cruzado, realizado sobre 85 pacientes con SPI y asociado con alteraciones del sueño¹⁰, los pacientes fueron sometidos a series de tratamientos consistentes en tres periodos de cuatros semanas de duración, durante las que recibieron pregabalina (300 mg/día), pramipexol (0,5 mg/día) o placebo. La pregabalina mejoró el mantenimiento del sueño, retrasando en 27,1 minutos el despertar tras el inicio del sueño en comparación con placebo y 26,9 vs. pramipexol, así como el número de despertares después del inicio del sueño (-2,7 vs. placebo; -7.9 vs pramipexol) y aumentó el tiempo total de sueño subjetivo (30,8 min vs placebo; 26,8 vs pramipexol). En resumen, este estudio demostró mejoras significativas en las medidas objetivas y subjetivas de mantenimiento del sueño y de la arquitectura del sueño con pregabalina, en comparación con el placebo y pramipexol.

-Opioides:

El origen de la potencial utilidad de los opioides en el tratamiento del SPI se debe a su implicación en la modulación de la transmisión dopaminérgica, así como a la activación del propio sistema opioide endógeno, el cual presenta disfunciones en los pacientes con SPI, con reducción de la concentración de endorfinas a nivel talámico. Al igual que los antiepilépticos, se consideran fármacos útiles como tratamientos de segunda línea. El más estudiado en el tratamiento del SPI es la combinación de oxicodona y naloxona de liberación retardada (*Targin®*), que ha mostrado ser útil para la mejora sintomática y la reducción del trastorno de movimiento periódico de una extremidad durante el sueño. De hecho, el medicamento ha sido

autorizado oficialmente para el tratamiento sintomático de segunda línea de los pacientes con síndrome idiopático de piernas inquietas grave a muy grave tras fracaso con terapia dopaminérgica. Oxycodona y naloxona tienen afinidad por los receptores opioides kappa (κ), mu (μ) y delta (δ) del encéfalo, la médula espinal y órganos periféricos (incluyendo intestino). En estos receptores, la oxycodona actúa como agonista del receptor opioide y se une a los receptores opioides endógenos del SNC; por el contrario, naloxona es un antagonista puro que actúa sobre todos los tipos de receptores opioides. Debido al pronunciado metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad de la naloxona tras su administración oral es inferior al 3%, por lo que resulta improbable que tenga un efecto sistémico clínicamente relevante; debido al efecto del antagonismo competitivo local por el receptor opioide que ejerce la naloxona frente a la oxycodona en el intestino, la naloxona reduce los trastornos de la función intestinal habituales (fundamentalmente, estreñimiento) del tratamiento con opioides. Los opioides como monoterapia o como tratamiento complementario deben ser considerados cuando otros regímenes alternativos no están disponibles o hayan demostrado su ineficacia, y la severidad de los síntomas así lo exijan. En un ensayo clínico aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo, de fase III, multicéntrico y multinacional (Austria, Alemania, España y Suecia)¹¹, de 12 semanas de duración y con una extensión abierta de 40 semanas adicionales (solo con tratamiento activo), se ha estudiado la combinación de liberación prolongada de oxycodona –naloxona en 276 pacientes con SPI en lo que previamente habían fracasado otros tratamientos. El tratamiento consistió en la administración de la combinación (5 mg de oxycodona y 2,5 de naloxona) dos veces al día, ajustando la posología hasta un máximo de 40 mg de oxycodona y 20 de naloxona, dos veces al día. La reducción media de la puntuación IRLS a las 12 semanas fue de 16,5 con la combinación opioide vs. 9,4 con placebo, con una diferencia media de 8,15 puntos, estadísticamente significativa. Tras las 40 semanas de extensión en abierto, la puntuación IRLS media fue de 9,7 (frente a 31,6 al principio del estudio). El perfil de efectos adversos es consistente con el perfil de seguridad de los opioides, siendo los más frecuentes fatiga, estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza, hiperhidrosis, somnolencia, sequedad de boca y prurito, generalmente leves o moderadas; y no se han reportado casos de aumento. No obstante, se necesitan más estudios para evaluar si la combinación oxycodona-naloxona es igualmente eficaz como tratamiento de primera línea.

-Hierro:

Con frecuencia se observan niveles bajos de hierro en sangre en los pacientes con SPI y la falta de hierro puede formar parte de la causa del SPI, como ya se ha indicado. Sin embargo, no hay datos bien contrastados que permitan valorar con profundidad la eficacia de la

administración de suplementos de hierro en pacientes con SPI idiopático y 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 general, 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 paciente¹. Un estudio realizado sobre 38 pacientes con SPI idiopático¹⁴ mostró que los tratamientos con hierro tanto con dosis bajas como altas aumentaron los niveles séricos de ferritina y mejoraron los síntomas clínicos; sin embargo, curiosamente se encontró que el tratamiento con las dosis bajas era más eficaz y tenía menos efectos secundarios. El SPI asociado a anemia ferropénica responde bien al tratamiento con formas de hierro IV, en la mayoría de los casos, pero se ha observado que un 24% no responde, encontrándose que aquellos pacientes que no responden muestran niveles de hemoglobina inferiores a lo normal (<12,5 g/dl), lo que parece sugerir que estos casos de SPI refractarios podrían deberse, en realidad, a un fracaso del tratamiento de la deficiencia de hierro. Por ello, el tratamiento con hierro requiere asegurar más de las reservas de hierro corporal mínimamente adecuadas para reforzar los efectos del hierro a nivel neurológico. Para algunos pacientes, esto puede suponer la utilización de dosis de hierro IV por encima de las habituales.

-Benzodiacepinas: Clonacepam

Los estudios con benzodiacepinas en el SPI son pocos y tienen importantes limitaciones metodológicas. No podemos, por lo tanto, saber con seguridad si las benzodiacepinas son eficaces en el tratamiento del SPI. Su posible eficacia 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 benzodiacepinas puede asociarse a tolerancia y dependencia farmacológica. Es por eso que el uso de las benzodiacepinas en el SPI se debe limitar a aquellos pacientes con SPI refractario o residual asociado a insomnio¹.

El clonacepam es una benzodiacepina potente con efectos ansiolíticos, miorrelajantes y antiepilépticos. Actúa a través de la interacción con el complejo receptor GABA benzodiacepina. Al igual que otras benzodiacepinas, 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. Su principal efecto secundario es la somnolencia diurna. Como otras benzodiacepinas, 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.

El 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 indicación¹. 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 el 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 PLM.

Discusión

Si observamos detenidamente los distintos estudios sobre los tratamientos del SPI veremos, en primer lugar que, los agonistas dopaminérgicos han demostrado dar lugar a la mejoría más importante de todos los fármacos, determinada mediante la reducción de la puntuación de la *International RLS Severity Rating Scale* (IRLS), en comparación con el placebo³. Por otro lado destacaremos que producen una reducción marcada en los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño y, además, se observa una mejoría leve en la eficiencia de éste.

Si nos detenemos en el tratamiento con el agonista dopaminérgico pramipexol encontraremos que son varios los estudios controlados realizados con el mismo. De dichos estudios se obtiene que la tasa de respuesta puede ser considerada como moderada¹². Aunque algunos estudios iniciales con pramipexol sugerían que la incidencia de aumento era muy infrecuente, estudios posteriores más prolongados han sugerido niveles de aumento del 32%. En cualquier caso, el porcentaje de este fenómeno es inferior al observado en pacientes tratados con levodopa ($\geq 80\%$) y, de hecho, parecen más proclives a ocurrir en pacientes que los habían presentado anteriormente con la levodopa. En general, puede afirmarse que el pramipexol ha demostrado ser eficaz en el tratamiento a corto y largo plazo del SPI. Se asocia a un riesgo moderado de inducir fenómeno de aumento y su tolerabilidad es buena, siendo los efectos adversos observados los propios de los agentes dopaminérgicos (náuseas, vértigo, hipotensión y somnolencia diurna, a veces repentina).

En el caso del ropinirol también encontramos numerosos estudios clínicos controlados que muestran su eficacia en el SPI. En dichos estudios los resultados arrojan que el ropinirol fue significativamente mejor que el placebo en lo que respecta al cambio desde el inicio en la

puntuación total IRLS⁵, tanto durante el tratamiento a corto como a largo plazo. La incidencia de aumento y rebote temprano por la mañana fueron $\leq 4\%$ con ropinirol⁵. En resumen, el ropinirol ha demostrado ser eficaz a corto y largo plazo y se asocia a un bajo riesgo de inducir fenómeno de aumento. Los efectos secundarios, especialmente las náuseas, parecen ser más frecuentes que con otros agonistas dopaminérgicos, aunque generalmente de intensidad leve y transitorios.

Por otro lado tenemos a la rotigotina, la cual tiene la peculiaridad de ser administrada en forma transdérmica, mediante el uso de parches, lo que facilita la adherencia al tratamiento y limita la incidencia de algunos de los efectos adversos atribuibles al fármaco. Los estudios realizados muestran como resultado que la rotigotina produjo una mejora más pronunciada en los síntomas diurnos mientras el paciente está en reposo⁶. La mayoría de los pacientes que habían sido tratados previamente con levodopa (57%), pramipexol (84%) o ropinirol (78%) interrumpieron la monoterapia con estos medicamentos cuando se inició el tratamiento con rotigotina. De forma que la rotigotina en parche transdérmico ha demostrado ser eficaz para el tratamiento a corto y largo plazo del SPI⁶. Por lo que se refiere a la frecuencia del aumento es posiblemente algo menor que la de los agonistas dopaminérgicos orales. Dada su forma de administración, el efecto secundario más frecuente es la irritación cutánea local, mientras que la frecuencia de efectos secundarios típicamente dopaminérgicos, como las náuseas, parece ser inferior a la observada con otros agonistas.

Por lo que respecta a la levodopa (asociada a un inhibidor de la dopa descarboxilasa, como la carbidopa), se trata del primer medicamento utilizado en esta indicación que demostró una eficacia objetiva. Los primeros estudios con levodopa demostraron una notable mejoría en la calidad de vida y la calidad del sueño evaluada por el paciente, habiendo un número muy bajo de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a los eventos adversos. Sin embargo, tras la progresiva incorporación de los agonistas dopaminérgicos en clínica, varios ensayos clínicos controlados que compararon la levodopa con la cabergolina, la pergolida y el pramipexol mostraron un mejor perfil de estos últimos con respecto a la reducción de la gravedad del SPI, la mejoría de los síntomas y la calidad de vida²³. También se observó que el uso prolongado de la levodopa presenta dos problemas que limitan su utilidad, por un lado un fenómeno de rechazo y por otro uno de aumento, el cual afecta a más del 80% de los pacientes.

Si ahora nos fijamos en el grupo de los antiepilépticos encontraremos que son una opción de segunda línea y se recomiendan en caso de ineficacia de los fármacos dopaminérgicos. Es importante tener en cuenta que ninguno de ellos tiene reconocida en España la indicación del

tratamiento del SPI. Por un lado la carbamazepina (*EFG, Tegretol®*), ha demostrado en ensayos clínicos que es eficaz para el alivio de las parestesias y la disminución del número de crisis de SPI, pero sin mejorar las alteraciones de sueño asociadas. Además, la frecuencia de los efectos indeseables con este fármaco es alta, por lo cual parece que actualmente se prefiere la gabapentina (*EFG, Neurontin®*). Algunos ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con SPI secundario a insuficiencia renal, a los que se administró gabapentina en dosis mucho menores que las empleadas en el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático, han mostrado efectos significativamente superiores respecto al placebo. La eficacia de la gabapentina ha sido estudiada frente a la combinación de levodopa-carbidopa, mostrando que la gabapentina mejoró significativamente la puntuación total IRLS en comparación con la levodopa-carbidopa⁸. En definitiva, la gabapentina ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de SPI a corto plazo, aunque hay datos que indican que es capaz de mantener la eficacia entre 6 y 18 meses. No hay datos sobre la incidencia del fenómeno de aumento y, como efectos adversos, se han descrito con frecuencia mareos, vértigo, fatiga, confusión, somnolencia y edema periférico, aunque la incidencia e intensidad de estos efectos secundarios puede reducirse significativamente con un escalado lento y paulatino de la dosis. Por otro lado la pregabalina (*EFG, Lyrica®*), ha sido objeto de investigación clínica en el tratamiento del SPI. Sin embargo, por el momento, sigue sin tener reconocida esta indicación. La pregabalina ha sido comparada con el pramipexol (que sí tiene reconocida oficialmente esta indicación) en un amplio estudio doblemente ciego y aleatorizado, los resultados determinaron que la tasa de aumento fue menor con pregabalina que con la dosis de pramipexol de 0,5 mg, pero no con la de 0,25 mg⁹. Esta comparación se ha realizado en relación a los efectos sobre las alteraciones del sueño, en este sentido la pregabalina mejoró el mantenimiento del sueño en comparación con placebo y con el pramipexol¹⁰, así como el número de despertares después del inicio del sueño. En resumen, este estudio demostró mejoras significativas en las medidas de mantenimiento del sueño y de la arquitectura del sueño con pregabalina, en comparación con el placebo y pramipexol. Por tanto puede afirmarse que la pregabalina es eficaz para tratar el SPI a corto y largo plazo, con una eficacia similar al pramipexol y una menor incidencia de aumento que éste. Sus efectos adversos son similares a los de la gabapentina, especialmente somnolencia y mareo, sobre todo al inicio del tratamiento.

Por otro lado tenemos como opción terapéutica a los opioides. El más estudiado en el tratamiento del SPI es la combinación de oxicodona y naloxona de liberación retardada (*Targin®*), que ha mostrado ser útil para la mejora sintomática. De hecho, el medicamento ha

sido autorizado oficialmente para el tratamiento sintomático de segunda línea de los pacientes con SPI grave a muy grave tras fracaso con terapia dopaminérgica. Los estudios sobre la combinación de oxicodona –naloxona en una forma farmacéutica de liberación prolongada mostró una reducción media de la puntuación IRLS de 16,5 con la combinación opioide vs. 9,4 con placebo, con una diferencia media de 8,15 puntos, lo cual es estadísticamente significativo¹¹. Por otro lado el perfil de efectos adversos fue consecuente con el perfil de seguridad de los opioides, siendo los más frecuentes fatiga, estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza, hiperhidrosis, somnolencia, sequedad de boca y prurito, generalmente leves o moderadas; y no se han reportado casos de aumento. No obstante, se necesitan más estudios para evaluar si la combinación oxicodona-naloxona es igualmente eficaz como tratamiento de primera línea. Por otra parte, se necesitan estudios comparativos a largo plazo entre los opiáceos, los dopaminérgicos y los antiepilépticos¹³.

Otro posible tratamiento para el SPI es el hierro, sin embargo, no hay datos contrastados que permitan valorar con profundidad la eficacia de la administración de suplementos de hierro en pacientes con SPI. Un estudio mostró que los tratamientos con hierro tanto con dosis bajas como altas aumentaron los niveles séricos de ferritina y mejoraron los síntomas clínicos, sin embargo, se encontró que el tratamiento con las dosis bajas era más eficaz y tenía menos efectos secundarios¹⁴. El SPI asociado a anemia ferropénica responde bien al tratamiento con hierro, en la mayoría de los casos, pero se ha observado que un 24% no lo hace, mostrando los pacientes que no responden niveles de hemoglobina inferiores a lo normal. Esto sugiere que el tratamiento con hierro requiere asegurar más que las reservas de hierro corporal mínimas. Lo que podría suponer la utilización de dosis de hierro por encima de las habituales. En cuanto a los estudios con benzodiazepinas hay que destacar que son pocos y tienen importantes limitaciones metodológicas. El Clonacepam fue uno de los primeros fármacos investigados para el tratamiento del SPI y hay numerosos estudios que analizan su uso para esta indicación, en ellos el clonacepam consigue una mejoría en la valoración subjetiva de la calidad del sueño y un incremento en su eficiencia, pero apenas mejora los síntomas del SPI¹. No obstante las revisiones más actuales arrojan como resultado que la efectividad de las benzodiazepinas para el tratamiento del SPI es actualmente desconocida¹⁵.

Conclusiones

Debemos tener en cuenta que los tratamientos que existen en el panorama actual no son tratamientos que ataquen la raíz de la enfermedad sino, tan solo, tratamientos sintomáticos.

De entre todos los grupos terapéuticos que se pueden emplear en el tratamiento del SPI destacaremos que los agonistas dopaminérgicos (que son los únicos indicados oficialmente en el tratamiento del SPI) han demostrado eficacia en la eliminación de síntomas tanto a corto plazo como a largo plazo. Siendo los fármacos Pramipexol, Rotigotina y Ropirinol superiores a la levodopa en cuanto a eficacia y frecuencia de reacciones adversas y fenómeno de aumento. Los principales efectos adversos observados fueron los típicos de los agonistas dopaminérgicos como náuseas, hipotensión ortostática, edemas periféricos, insomnio, somnolencia, ataques de sueño, trastornos del control de impulsos, así como irritaciones cutáneas locales en el caso de la Rotigotina debido a su forma farmacéutica en parche transdérmico. Hay que destacar que la presencia de estos efectos secundarios junto con el fenómeno de aumento son la causa principal de discontinuidad y falta de adherencia a los tratamientos con agonistas dopaminérgicos. Esto ha llevado a que algunos autores se cuestionen si los agonistas dopaminérgicos deberían ser la primera línea de tratamiento para el SPI o si deberían reservarse para intervenciones posteriores¹⁶ en las que otros fármacos (como los opioides o los antiepilépticos) no hayan dado resultado.

En cuanto a los antiepilépticos concluiremos que tanto gabapentina como pregabalina han demostrado eficacia tanto en el tratamiento a corto plazo como a largo plazo, si bien es verdad que la gabapentina sólo lo demostró en una serie de casos en los que mantuvo la eficacia entre 6 y 18 meses⁸. También cabe decir que la pregabalina con una dosis de 300 mg/noche es similar en eficacia a pramipexol (0,25- 0,5 mg/noche)⁹, su tasa de fenómeno de aumento es baja, e inferior a la observada con pramipexol. Mientras que no hay datos sobre el fenómeno de aumento con el uso de Gabapentina. Por otro lado ambos fármacos inducen con frecuencia efectos secundarios, especialmente somnolencia, fatiga y mareo, sobre todo al inicio del tratamiento.

Por lo que respecta a otros tratamientos, como la asociación de Oxicodona/Naloxona se concluirá señalando que han mostrado eficacia para tratar a corto plazo los síntomas subjetivos y las alteraciones de sueño asociadas al SPI¹¹. Su perfil de efectos adversos es el típico en los opioides, siendo los más frecuentes fatiga, estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza, hiperhidrosis, somnolencia, sequedad de boca y prurito, y no se han reportado casos de aumento. Por otro lado hay que señalar que se necesitan más estudios para evaluar si la combinación oxicodona-naloxona es eficaz como tratamiento de primera línea, así como para obtener datos comparativos a largo plazo entre los opiáceos, los fármacos dopaminérgicos y los antiepilépticos.

En cuanto al Hierro no hay datos suficientes para valorar la eficacia de la administración de suplementos de hierro en pacientes con SPI. 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 enfermo¹.

Por último diremos que las Benzodicepinas y en concreto el Clonacepam parecen mejorar a corto plazo la calidad del sueño en los pacientes con SPI sin modificar los síntomas sensitivos ni motores de esta enfermedad¹, pero no hay suficiente evidencia para recomendarlo a largo plazo y no se ha estudiado el fenómeno de aumento.

Como conclusión final sólo se añadirá que el SPI es una enfermedad mucho más prevalente de lo que la población general sabe, además de ser muy grave, debido a la enorme disminución en la calidad de vida que sufren los pacientes, y sin embargo es una patología increíblemente desconocida. En consecuencia se necesita mucha más investigación y esfuerzo por parte de la comunidad científica para entender esta patología, de forma que en un futuro se les pueda ofrecer a las personas afectadas un tratamiento que detenga la progresión ó, incluso, cure definitivamente el SPI.

Bibliografía

1. Poza Aldea JJ, Sansa Fayos S, Pujol Sabaté M, Puertas Cuesta FJ, Iranzo de Riquer A, García Borreguero D. Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española del Sueño. Síndrome de piernas inquietas (2013).
2. Mortazavi M, Vahdatpour B, Ghasempour A, Taheri D, Shahidi S, Moeinzadeh F, et al. Aerobic exercise improves signs of restless leg syndrome in end stage renal disease patients suffering chronic hemodialysis. *ScientificWorldJournal*. 2013; 2013: 628142. doi: 10.1155/2013/628142.
3. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Agonistas dopaminérgicos para el síndrome de piernas inquietas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 3. Art. No.: CD006009. DOI: 10.1002/14651858.CD006009
4. Zhang J, Liu B, Zheng Y, Chu T, Yang Z. Pramipexole for Chinese people with primary restless legs syndrome: a 12-week multicenter, randomized, double-blind study. *Sleep Med*. 2015; 16(1): 181-5. doi: 10.1016/j.sleep.2014.09.015.
5. Giorgi L, Asgharian A, Hunter B. Ropinirole in patients with restless legs syndrome and baseline IRLS total scores ≥ 24 : efficacy and tolerability in a 26-week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study followed by a 40-week open-label extension. *Clin Ther*. 2013; 35(9): 1321-36. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.016.
6. Stiasny Kolster K, Berg D, Hofmann WE, Berkels R, Grieger F, Lauterbach T, et al. Effectiveness and tolerability of rotigotine transdermal patch for the treatment of restless legs syndrome in a routine clinical practice setting in Germany. *Sleep Med*. 2013; 14(6): 475-81. doi: 10.1016/j.sleep.2013.02.013.
7. García Borreguero D, Allen R, Hudson J, Dohin E, Grieger F, Moran K, et al. Effects of rotigotine on daytime symptoms in patients with primary restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(1): 77-85. doi: 10.1185/03007995.2015.1103216.
8. Razazian N, Azimi H, Heidarnejadian J, Afshari D, Ghadami MR. Gabapentin versus levodopa-c for the treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015; 26(2): 271-8.
9. Allen RP, Chen C, García Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 370(7): 621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1303646.

10. García Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, Becker PM, Lankford A, Chen C, et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep*. 2014; 37(4): 635-43. doi: 10.5665/sleep.3558.
11. Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, García Borreguero D, Högl B, Hopp M, et al; RELOXYN Study Group. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2013; 12(12): 1141-50. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70239-4.
12. Lee CS, Lee SD, Kang SH, Park HY, Yoon IY. Comparison of the efficacies of oral iron and pramipexole for the treatment of restless legs syndrome patients with low serum ferritin. *Eur J Neurol*. 2014; 21(2): 260-6. doi: 10.1111/ene.12286.
13. de Biase S, Valente M, Gigli GL. Intractable restless legs syndrome: role of prolonged-release oxycodone-naloxone. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 417-25. doi: 10.2147/NDT.S81186.
14. Zhang X, Chen WW, Huang WJ. Efficacy of the low-dose Saccharum iron treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Panminerva Med*. 2015; 57(3): 109-13.
15. Carlos K, Prado GF, Teixeira CDM, Conti C, de Oliveira MM, Prado LBF, Carvalho LBC. Benzodiazepines for restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 3. Art. No.: CD006939. DOI: 10.1002/14651858.CD006939.pub2.
16. Garcia-Borreguero D, et al., Management of treatment failure in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease), *Sleep Medicine Reviews* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.01.001>.
17. Pérez-Romero T, Comas-Fuentes A, Debán-Fernández M, González-Nuevo Quiñones JP, Maujo-Fernández J. Prevalencia del síndrome de piernas inquietas en las consultas de atención primaria. *Rev Neurol*. 2007; 44: 647-51.
18. Gupta R, Dhyani M, Kendzerska T, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Srivannichapoom P, et al. Restless legs syndrome and pregnancy: prevalence, possible pathophysiological mechanisms and treatment. *Acta Neurol Scand*. 2016; 133(5): 320-9. doi: 10.1111/ane.12520.
19. Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Wesström J, Fulda S, et al. When gender matter 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.
20. 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.
21. 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.
22. Bianco LE, Unger EL, Earley CJ, Beard JL. Iron deficiency alters the day-night variation in monoamine levels in mice. *Chronobiol Int*. 2009; 26(3): 447-63.
23. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Levodopa para el síndrome de piernas inquietas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 2. Art. No.: CD005504. DOI: 10.1002/14651858.CD005504