



EL SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS

Joan Costa Pagès

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Badalona

Resumen

El síndrome de las piernas inquietas (SPI) es una afección frecuente que a menudo pasa desapercibida y que a veces no se diagnostica ni se trata adecuadamente. Se caracteriza por una sensación de incomodidad en las piernas que obliga a quienes la sufren a moverse; los síntomas son peores al atardecer y se presentan acompañados de trastornos del sueño. La incidencia es de un 7-11%. El SPI primaria es familiar en dos tercios de los pacientes, pero también puede ser secundaria a situaciones como por ejemplo un déficit de hierro, un embarazo, una insuficiencia renal terminal o una neuropatía. Esta forma secundaria es más frecuente en los pacientes en que la enfermedad aparece a una edad adelantada. La patogénesis de SPI implica un déficit general o cerebral de hierro y la afectación de la neurotransmisión dopaminérgica. Responde a los fármacos dopaminérgicos y en algunos pacientes pueden ser útiles los anticonvulsivos y los opioides. Hace falta tratar las causas subyacentes en el SPI secundaria.

Palabras clave: síndrome de las piernas inquietas; sueño; déficit de hierro; neuropatía.

Introducción

El síndrome de las piernas inquietas (SPI) o nerviosas, o síndrome de Ekbom, se caracteriza por una sensación desagradable en profundidad, como si fuera en la caña de los huesos, y a menudo apreciada entre la rodilla y el tobillo. Se puede describir como una sensación de hormigueo, descargas eléctricas, tirantez, electricidad, inquietud, picor o, incluso, sensación de entumecimiento. Se manifiesta en reposo, principalmente al anochecer, cuando la persona está sentada, o por la noche en la cama. Esto hace que el paciente mueva las piernas inexorablemente, generalmente

arriba y abajo, en un intento de encontrar mejora. Los pacientes con síntomas más intensos pueden tener la necesidad de levantarse de la cama, estirar las piernas o pasear. Algunos pacientes consideran que el calor es un factor agravante y otros encuentran alivio con éste.

El SPI se asocia normalmente al trastorno de movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES) e incluso a movimientos involuntarios durante la vigilia. Este conjunto de síntomas puede ser idiopático o debido a varios trastornos neurológicos y no neurológicos como la neuropatía periférica, la enfermedad de Parkinson, la urèmia, el déficit de hierro, las varices, la artritis reumatoide o, incluso, a una gastrectomía. Puede aparecer o agravarse durante el embarazo.

Algunos pacientes con SPI han tardado de ser diagnosticados hasta diez años.¹ Un estudio internacional de poblaciones publicado en el año 2004, evidenció que dos tercios de los pacientes con síntomas semanales de SPI decían que los habían comunicado al médico, mientras que sólo un 8% afirmaba que les habían diagnosticado el síndrome.²

En los últimos años, se ha hablado mucho de esta entidad y el gran número de noticias en la prensa especializada, y no tan especializada, han hecho que se convierta en una enfermedad *mongering*. Este término inglés se ha acuñado para englobar aquellas entidades en que las compañías farmacéuticas centran sus esfuerzos para aumentar el volumen de ventas de un fármaco determinado, convenciendo a los presuntos pacientes que están enfermos y necesitan una intervención médica. En la bibliografía médica hay alusiones a esta dinámica.^{4,5}

El supuesto que el SPI es una afección benigna, o incluso sin ninguna base fisiológica, y que poco se puede ofrecer, hace que los médicos escépticos en relación con los estudios epidemiológicos duden sobre la conveniencia y la utilidad de informar a los pacientes con síntomas leves que presentan una patología determinada. Sin embargo, hay pacientes con síntomas lo suficientemente intensos como para recomendar una intervención terapéutica.

Patogénesis

La hipótesis admitida es que el SPI se debe a un trastorno funcional de la neurotransmisión dopaminérgica en las áreas subcorticales del cerebro, como consecuencia de un déficit de hierro en esta región cerebral o de factores genéticos (o ambos), lo cual causa una menor inhibición del sistema cortical sensoriomotor y del sistema espinal (especialmente durante el sueño).

Las concentraciones séricas de hierro tienen un ritmo circadiano y por la noche se observan disminuciones del 50-60% en comparación con los niveles diurnos. Hay estudios que demuestran que las concentraciones más bajas de hierro coinciden con los síntomas más intensos del SPI, lo cual explicaría la agravación de los síntomas al atardecer. Estas variaciones diurnas del hierro sérico se reflejan en los depósitos de hierro del sistema nervioso central y hay estudios que muestran que las concentraciones de ferritina en el líquido cefalorraquídeo son significativamente menores en los pacientes con SPI, particularmente en los casos de aparición precoz (antes de los 45 años).⁶

Epidemiología

Los datos de varios estudios europeos muestran que la incidencia del SPI, con diferentes grados de frecuencia o gravedad, varía entre el 5,5% y el 11,1% según los países.^{7,8,9,10,11,12,13,14} En un estudio de atención primaria hecho en nuestro país, la prevalencia fue del 11,6% (IC 95%: 7,9-15,3%) en los pacientes de más de 50 años, un 15% de los cuales refirió repercusiones importantes para la calidad de vida, por lo cual se calcula que un 1,9% de la población son casos de relevancia clínica.¹⁵ En otro estudio se observó un aumento de la frecuencia de los síntomas del SPI (5 o más noches por mes) asociado a la edad.¹⁶ Además, se ha evidenciado que el SPI se puede presentar durante la niñez aún cuando a veces se diagnostica erróneamente como un trastorno con déficit de atención y hiperactividad o como «dolores de crecimiento». ¹⁷ Aparece más frecuentemente en las mujeres que en los hombres, con una proporción del doble en algunos estudios.¹⁸ Es frecuente durante el tercer trimestre del embarazo y desaparece tras el parto.¹⁹ La aparición de una SPI transitoria durante el embarazo puede sugerir una predisposición a desarrollarla posteriormente en edad tardía.^{20,21} El SPI se ha detectado en un 15-40% de los pacientes con insuficiencia renal terminal y también es importante en pacientes en hemodiálisis, debida posiblemente al reposo obligado.²²

Sintomatología

Los síntomas más molestos notificados en un estudio de atención primaria serían los trastornos del sueño (39%), seguidos por sensaciones incómodas a las piernas (27%), dolor (22%) e incapacidad para estar quieto y necesidad de mover las piernas (11%).² En una noche mala, el 50% de los pacientes refería menos de 5 h de sueño y el 14% menos de 3 h. Casi

un 60% se quejaba porque se despertaba tres o más veces por la noche, lo cual les fragmentaba el sueño significativamente. Entre los síntomas diurnos está la fatiga (en un 60% de los casos) y la dificultad para concentrarse (50%).

En una tercera parte de los pacientes, El SPI da lugar además de dos episodios por semana y a un malestar significativo. Si bien esta afección no presenta el riesgo vital de otras patologías, puede tener efectos significativos en la calidad de vida y, en particular, el insomnio crónico puede afectar el funcionamiento del día a día. El SPI se asocia con la ansiedad y la depresión.²³ La asociación con la depresión también tiene significación práctica con respecto al tratamiento del SPI, puesto que los inhibidores de la recaptación de serotonina, y menos a menudo los antidepresivos tricíclicos, pueden precipitar o exacerbar los síntomas.²⁴

Criterios diagnósticos

El SPI se puede dividir en primaria y secundaria. Es primaria (idiopática) en la mayoría de casos y aproximadamente la mitad de estos pacientes presentan una historia familiar.²⁵

Las causas secundarias del SPI son más frecuentes en los pacientes que la sufren por primera vez en edad adelantada, con una prevalencia de más del 70% en los pacientes en que el síndrome ha aparecido a los 65 o más años de edad, mientras que la afectación familiar parece más frecuente en los pacientes que la presentan precozmente.²⁶ La forma secundaria más importante del SPI es la asociada con un déficit de hierro (con anemia o sin), una carencia que presentan hasta un tercio de estos pacientes,²⁷ incluso los niños.¹⁷

La ferritina sérica se acepta como la mejor prueba de cribatge para el déficit de hierro y, en pacientes ancianos, el diagnóstico de ferropenia es casi de certeza en los casos con una concentración de ferritina inferior a 20 ng/ml y es probable en aquellos con valores inferiores a 50 ng/ml. La intensidad de los síntomas se correlaciona bien con las concentraciones séricas de ferritina, incluso en los pacientes en que no es obvio un déficit de hierro y que tienen valores normales de hemoglobina y VCM.²⁸

El Grupo internacional para el estudio del síndrome de las piernas inquietas ha sugerido cuatro criterios diagnósticos: la necesidad de mover las extremidades, a menudo asociada con parestesias o disestesias; la inquietud motora; la agravación de los síntomas con el reposo y, como mínimo, el desahogo temporal con la actividad; y el empeoramiento de los síntomas por la tarde o por la noche.²⁹

Tratamiento del SPI primario

Se debe considerar inicialmente las medidas no farmacológicas, quitado los casos más graves. Entre ellas está el ejercicio regular, la mejora de la higiene

del sueño con unos horarios regulares para acostarse y levantarse y evitar el consumo de alcohol, nicotina y cafeína.³⁰ Los antidepresivos, los antihistamínicos, los antieméticos, los bloqueadores de los canales del calcio y muchos antipsicóticos pueden aumentar los síntomas del SPI y hace falta evitar su uso, siempre que sea posible.

Levodopa

La levodopa asociada a un inhibidor de la dopa descarboxilasa produce un alivio importante casi inmediatamente. Esta respuesta es tan característica que una prueba breve con levodopa se puede considerar en los pacientes con un diagnóstico dudoso de SPI.³¹ La levodopa también es muy eficaz en los pacientes en hemodiálisis con esta patología.³² 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 del tiempo de semivida corto de la levodopa; después de un rato, hacia las cuatro o las cinco de la madrugada, los pacientes tienen una recurrencia de su sintomatología. 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.³³

El fenómeno de aumento es un problema más grave y tiene diferentes componentes: los síntomas se presentan más temprano durante el día; pueden ser más graves y tardar menos en aparecer tras el reposo y, finalmente, los síntomas pueden aparecer en partes del cuerpo no involucradas anteriormente,

como por ejemplo los brazos. Hasta un 80% de los pacientes tratados con levodopa tienen síntomas de aumento después de unos pocos meses y aproximadamente un tercio tienen síntomas suficientemente intensos como para requerir un cambio de tratamiento.³⁴

Por esta razón la levodopa no es el tratamiento de elección, si bien continúa siendo útil para los pacientes que tienen síntomas intermitentes graves. Los **agonistas dopaminérgicos** actualmente se consideran tratamientos de primera línea. Los agonistas no ergóticos, como el pramipexol y el ropinirol, están autorizados en nuestro país y se han mostrado eficaces contra el SPI en ensayos clínicos controlados (ver la tabla 1). Aún cuando la rotigotina se ha mostrado eficaz en ensayos controlados, y también los derivados ergóticos cabergolina y pergolida, estos fármacos no se han aprobado en el nuestro entorno para el tratamiento del SPI y, concretamente, para los dos últimos se ha notificado un riesgo de reacciones fibróticas y de valvulopatía.³⁵ Estudios abiertos sugieren que los agonistas dopaminérgicos son bien tolerados por los pacientes con SPI grave, para quien otros tratamientos habían fracasado, y por los pacientes que muestran un fenómeno de aumento.³⁶

Pramipexol

Los estudios iniciales en qué se utilizó el pramipexol sugerían que el aumento era muy infrecuente con este fármaco, mientras que los estudios posteriores con un tratamiento prolongado han sugerido niveles de aumento y tolerancia del 32% y el 46%, respectivamente.³⁷

Tabla 1. Dosis, marcas comerciales y efectos adversos de los agonistas dopaminérgicos con indicación aprobada para El SPI.

Fármaco	Dosis	Efectos indeseables
Pramipexol <i>Mirapexin</i> [®]	0,088 mg de base (0,125 mg de sal/24 h), 2-3 h antes de ir a la cama. En aquellos pacientes que requieran un desahogo sintomático adicional, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal/24 h), cada 4-7 días. Después de tres meses hace falta evaluar la respuesta y considerar la continuación del tratamiento o no. El tratamiento se puede interrumpir sin disminuir la dosis progresivamente. La reintroducción del tratamiento tras su interrupción requiere un escalado de dosis, tal y como se ha mencionado antes. No se puede excluir el fenómeno de rechazo después de una supresión brusca del tratamiento.	Durante los primeros días de tratamiento puede producir hipotensión ortostática, náuseas, constipación, cefaleas, confusión, somnolencia (a veces crisis de sueño repentinas cuando se usa en dosis superiores a las utilizadas para el SPI), astenia, insomnio, vértigo, alucinaciones (visuales), discinesia, edema periférico, hiperkinesia, ideas delirantes, empeoramiento paradójico del SPI y cambios de conducta como por ejemplo ludopatía, polifagia, hipersexualidad y cambios en la libido.
Ropinirol <i>Adartrel</i> [®]	0,25 mg/24 h durante dos días. Si esta dosis se tolera bien, se puede incrementar hasta 0,5 mg/24 h durante el resto de la primera semana. De la segunda semana en lo sucesivo hace falta aumentar la dosis diaria hasta obtener una respuesta terapéutica óptima (generalmente se obtiene con dosis de 2 mg/24 h). La dosis se puede aumentar a 1 mg diario durante la segunda semana y en 0,5 mg a la semana durante las dos semanas siguientes (semanas 3 y 4) hasta llegar a una dosis de 2 mg diarios. En determinados pacientes se han utilizado 4 mg/24 h. Tras tres meses hace falta evaluar la respuesta y considerar la continuación del tratamiento o no. La reintroducción del tratamiento tras su interrupción requiere un escalado de dosis, tal y como se ha mencionado antes.	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, hipotensión, síncope, edema en las extremidades inferiores, somnolencia (a veces crisis de sueño repentinas cuando se usa en dosis superiores a las utilizadas para el SPI), vértigo, nerviosismo, astenia, discinesia, alucinaciones, confusión, psicosis, ludopatía, hipersexualidad y aumento de la libido. Raramente produce afectación hepática o un empeoramiento paradójico del SPI.

Los porcentajes de estos fenómenos son inferiores a los que se observan en pacientes tratados con levodopa (82%),³⁴ aunque parecen más proclives a suceder en aquellos pacientes que los habían presentado anteriormente con la levodopa. Si se produce un fenómeno de aumento o tolerancia, aun cuando hay autores que postulan que es necesario modificar la dosis (p. ej., administrando una dosis extra de agonista dopaminérgico por la mañana),³⁸ otras sugieren la retirada del fármaco y que se consideren tratamientos alternativos, puesto que el cambio de un fármaco dopaminérgico por otro no hace desaparecer el fenómeno.³⁹ Si el fármaco se ha utilizado a las dosis indicadas no hace falta retirarlo progresivamente. Los síntomas del SPI pueden agravarse cuando se retira el fármaco dopaminérgico, lo cual a menudo causa insomnio durante 48-72 h. Los síntomas regresan gradualmente a la situación basal anterior al tratamiento, aproximadamente entre cuatro y siete días tras la retirada. Hace falta advertir al paciente de esta posibilidad cuando le retiren estos fármacos.³⁹ En caso de que estas molestias se presenten, hace falta hacer un tratamiento sintomático. Si hace falta introducir de nuevo el fármaco, se tendrá que aplicar con una escalada progresiva, tal y como se comenta en la tabla 1.

El Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) del ICS recomienda limitar al máximo el uso de pramipexol por la carencia de datos de relevancia clínica sobre su eficacia y por el desconocimiento actual sobre el SPI.⁴⁰ Será necesario valorar adecuadamente el riesgo-beneficio de este tratamiento y reservarlo a los casos en que los síntomas no remitan y comporten una calidad de vida muy deficiente.

El pramipexol no se ha comparado con otros agonistas dopaminérgicos usados tradicionalmente para esta indicación, aún cuando no estén autorizados (excepto ropinirol). Faltan estudios a largo plazo por valorar la frecuencia del fenómeno de aumento del SPI (inicio de los síntomas más bien durante el día) causado por el pramipexol, igual que otros agonistas dopaminérgicos. En cuatro ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y con un máximo de doce semanas de tratamiento, el pramipexol se mostró superior al placebo en todas las variables principales. Se debe tener en cuenta que estas variables eran valoraciones subjetivas del paciente y que el grupo placebo también mejoró la puntuación. No se observó ningún aumento de la eficacia asociado a un incremento de la dosis.⁴⁰

Ropinirol

En dos estudios multinacionales de doce semanas de duración, ropinirol mejoró significativamente los síntomas del SPI, el trastorno asociado del sueño y la calidad de vida de los pacientes.^{41,42} No se observó ningún fenómeno de aumento durante el estudio, puesto que el periodo de tratamiento estable fue demasiado corto por apre-

ciarlo. Aun así, ropinirol y placebo no mostraron diferencias clínicamente significativas en la mejora de los síntomas. Hay dos aspectos relevantes: la respuesta significativa del placebo en ambos estudios y el hecho que la escala utilizada para medir la variable primaria podría no ser lo suficiente sensible para detectar el cambio. La única ventaja del ropinirol respecto al pramipexol es que su metabolismo hepático lo hace más idóneo para los pacientes con insuficiencia renal.

El Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) del ICS recomienda adoptar primero medidas relativas a los estilos de vida, valorando la deficiencia de hierro, y limitar al máximo el uso de ropinirol por la carencia de datos de relevancia clínica sobre su eficacia y por el desconocimiento actual sobre el SPI.⁴³ Hará falta valorar adecuadamente el riesgo-beneficio de este tratamiento y reservarlo a los casos en que los síntomas no remitan y comporten una calidad de vida muy deficiente.

En estudios a corto plazo (máximo 36 semanas) y en pacientes con SPI moderada a grave, ropinirol se mostró más eficaz que el placebo en las variables principales que valoran la eficacia del tratamiento para el SPI. Es importante considerar que estas variables eran valoraciones subjetivas del paciente y del médico y que el grupo placebo también mejoró la puntuación. Además, no hay estudios aleatorizados y controlados a largo plazo que analicen los fenómenos de aumento y tolerancia del SPI debidos al uso del ropinirol. Tampoco se ha comparado con pramipexol ni con otros agonistas dopaminérgicos usados tradicionalmente para el SPI. En estos ensayos, el perfil de los efectos adversos del ropinirol coincide con el perfil clásico de los agonistas dopaminérgicos y es muy similar al del pramipexol. Es destacable la incidencia importante de náuseas y vómitos y la posible somnolencia diurna.

Como se ha mencionado, para los agonistas dopaminérgicos se recomienda un periodo de titulación progresivo, con la posibilidad de prescribir domperidona concomitantemente durante las primeras semanas para prevenir las náuseas. Los pacientes con alteraciones psicóticas únicamente se deben tratar con estos fármacos cuando los beneficios potenciales superen los riesgos.

Fármacos antiepilépticos

Los antiepilépticos, como los opioides, son de indicación en pacientes con parestésias dolorosas o con una neuropatía subyacente. La carbamazepina, en dosis de 100-400 mg al atardecer, ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados que es eficaz para el alivio de las parestésias y la disminución del número de crisis de SPI.⁴⁴ Aun así, la frecuencia de los efectos indeseables con este fármaco es alta, por lo cual parece que actualmente se prefiere la gabapentina, que también es eficaz y se tolera mejor.⁴⁵ Un ensayo clínico controlado en pacientes con SPI secundaria

a insuficiencia renal, a quien se administró gabapentina en dosis de 100-400 mg, mostró efectos significativos de este fármaco respecto al placebo.⁴⁶ En general, el SPI puede ser tratada con dosis muy inferiores a las utilizadas para el tratamiento de la epilepsia. Los antiepilépticos son una opción de segunda línea y se recomiendan en caso de ineficacia de los fármacos dopaminérgicos.

Opioides

Como los antiepilépticos, se consideran fármacos de primera elección en pacientes con SPI que presentan neuropatía o disestésias dolorosas. Están indicados para el tratamiento del dolor grave y, en un pequeño estudio controlado, se han mostrado útiles para la mejora sintomática y la reducción del trastorno de movimiento periódico de una extremidad durante el sueño.⁴⁷ Aun cuando estos fármacos presentan riesgo de dependencia y hace falta evitarlos en pacientes con historia de adicción, tienen un papel importante en el tratamiento de casos refractarios de SPI. Un estudio a largo plazo ha demostrado que su eficacia se mantiene más de 15 años. Hace falta supervisar los pacientes ante el riesgo de aparición o exacerbación de apneas.⁴⁸ Están menos indicados en pacientes geriátricos debido a su propensión a producir confusión, sedación o estreñimiento.

Otros fármacos

Si bien el efecto de las benzodiazepinas es debido a su capacidad hipnótica,⁴⁹ hace falta evitar el uso porque la evidencia de beneficio es muy limitada y, además, presentan un riesgo elevado de sedación y caídas.

Tratamiento del SPI secundario

El tratamiento del déficit de hierro, con anemia o sin, mediante la administración de suplementos de hierro por vía oral ha demostrado que mejora o resuelve los síntomas del SPI. El beneficio es mucho más claro en aquellos pacientes con un déficit de hierro considerable (p. ej., con una concentración de ferritina sérica inferior a 20 mcg/l). Incluso los pacientes con un déficit presumible de hierro y una ferritina sérica entre 20 mcg/l y 50 mcg/l también se pueden beneficiar de los suplementos de hierro. Por esto normalmente se recomienda mantener la ferritina sérica por encima de 50 mcg/l en los pacientes con SPI. Parece que el beneficio no es significativo en los pacientes que presentan una concentración de ferritina superior a 50 mcg/l.⁵⁰ El tratamiento estándar consiste en administrar 325 mg de sulfato ferroso al día, con vitamina C o sin, tomado con el estómago vacío. Hay pruebas que el SPI y la hemocromatosis hereditaria pueden coexistir y, por lo tanto, hace falta monitorizar la concentración de ferritina y la saturación de la transferrina durante la suplementación con hierro.⁵¹

Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado eficacia de la levodopa,³² ropinirol,⁵² y gabapentina⁴⁶ en pacientes urémicos o sometidos a hemodiálisis. Estos pacientes también se pueden beneficiar de la terapia con hierro intravenoso y de un trasplante exitoso.⁵³

El tratamiento del SPI durante el embarazo se complica por la carencia de adecuación de la mayoría de medicamentos disponibles y se recomiendan los métodos no farmacológicos. El tratamiento del déficit de hierro parece razonable, pero no ha sido evaluado. Las concentraciones bajas de folatos se asocian al SPI durante el embarazo.¹⁹ La suplementación con folato es actualmente una recomendación estándar para las mujeres que planifican un embarazo. Hace falta comprobar el cumplimiento de esta recomendación y, si procede, medir las concentraciones de folato.

Conclusión

En pacientes con el SPI establecida hace falta buscar modificaciones en el estilo de vida y la suplementación con hierro si hay un déficit claro. Cuando los síntomas son suficientemente graves como para alterar significativamente la calidad de vida, el tratamiento habitual de elección es un agonista dopaminérgico, aun cuando hay dudas sobre su eficacia como consecuencia de la carencia de estudios que comparen satisfactoriamente los diferentes tipos de tratamiento para este síndrome. Si los agonistas de la dopamina se toleran mal o son ineficaces, entonces hace falta considerar otros fármacos. La levodopa es una opción excelente para los pacientes con síntomas intermitentes, como los que tienen lugar durante un viaje largo. Tarda sólo 15-20 min a hacer efecto si no se usa frecuentemente. La gabapentina o un opioide son elecciones razonables cuando los síntomas del SPI son dolorosos o si coexisten con una neuropatía periférica.

Bibliografía

1. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996; 46: 92-5.
2. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5: 237-46.
3. Woloshin S, Schwartz LM. Giving legs to restless legs: a case study of how the media helps make people sick. *PLoS Med* 2006; 3: e170.
4. Woloshin S, Schwartz LM. To the editor. *N Engl J Med* 2007; 358: 427-8.
5. Dyer O. GSK breached marketing code. *BMJ* 2006; 333: 368.
6. Patrick L. Restless Legs Syndrome: Pathophysiology and the Role of Iron and Folate. *Alternative Medicine Review* 2007; 12: 101-12.
7. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002; 53: 547-54.
8. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003; 61: 1562-9.
9. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1286-92.
10. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, et al. Restless legs

syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors *Neurology* 2005; 64: 1920-4.

11. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 2005; 6: 307-12.

12. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouée S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005; 65: 239-46.

13. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology* 2000; 54: 1064-8.

14. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and Correlates of Restless Legs Syndrome: Results From the 2005 National Sep Foundation Poll. *Chest* 2006; 129: 76-80

15. 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.

16. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2137-41.

17. Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56: 803-7.

18. Egan D, O'Dubhghaill C, McNamee S, Mulkerrin E, O'Keeffe ST. A community study of the prevalence of restless legs. *Ir Med J* 2003; 96: 153.

19. Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 335-41.

20. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Restless Legs Syndrome among working-age women. *Eur Neurol* 2001; 46: 17-19.

21. 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.

22. Collado-Seidel V, Kohlen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 324-8.

23. Picchetti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sep* 2005; 28: 891-8.

24. Dorsey CM, Lukas SE, Cunningham SL. Fluoxetine-induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 437-42.

25. Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 1996; 4: 389-94.

26. O'Keeffe ST. Secondary causes of restless legs syndrome in older people. *Age Ageing* 2005; 34: 349-52.

27. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868-73.

28. O'Keeffe S, Gavin K, Lavan J. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994; 23:200-3.

29. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Dis* 1995;10:634-42.

30. Thorpy MJ. New paradigms in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology* 2005; 64 (supl. 3): S28-33.

31. Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohlen R. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep* 1999; 15: 1073-81.

32. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher 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: 681-8.

33. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Kohlen R, Winkelman J, Selzer R, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999; 52: 285-90.

34. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19: 205-13.

35. René Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29-38.

36. Stiasny K, Wetter TC, Trenkwalder C, Oertel WH. Restless legs syndrome and its treatment by dopamine agonists. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 7: 21-5.

37. Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with longterm pramipexol treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004; 5: 9-14.

38. Medcalf P, Bhatia KP. Restless legs syndrome. *BMJ* 2006; 333: 457-8.

39. Galardo CE, Earley CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest* 2006; 130: 1596-604.

40. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Pramipexol (nueva indicación). Núm. 5, abril de 2008. http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dictamen_pramipexol.pdf (consultado el 13 de septiembre de 2008).

41. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, et al. Ropinirol 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: 92-7.

42. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K. Ropinirol 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: 1414-23.

43. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Ropinirol (nueva indicación). Núm. 6, abril de 2008. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/ropinirol.htm> (consultado el 13 de septiembre de 2008).

44. Henning W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchetti C, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 1999; 22: 979-99.

45. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59: 1573-9.

46. 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: 104-108.

47. 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.

48. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, et al. Long-term followup on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001; 16: 1105-9.

49. 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: 153-61.

50. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000; 43: 70-5.

51. Shaughnessy P, Lee J, O'Keeffe ST. Restless legs syndrome in patients with hereditary hemochromatosis. *Neurology* 2005; 64: 2158.

52. Pellecchia MT, Vitale C, Sabatini M, Longo K, Amboni M, Bonavita V, et al. Ropinirol 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: 178-81.

53. 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.

Fecha de redacci3n: **Agosto 2008**

En el pr3ximo n3mero: **Tratamiento de la pediculosis capitis y la sarna humanas.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: M^a Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begonia Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Ant3nia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econ3mica: Lourdes Girona i Brum3s

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Vía de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els n3meros publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>