



LA SÍNDROME DE LES CAMES INQUIETES

Joan Costa Pagès

Servei de Farmacologia Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Badalona

Resum

La síndrome de les cames inquietes (SCI) és una afecció freqüent que sovint passa desapercibuda i que de vegades no es diagnostica ni es tracta adequadament. Es caracteritza per una sensació d'incomoditat a les cames que obliga a qui la pateix a moure's; els símptomes són pitjors al vespre i es presenten acompanyats de trastorns del son. La incidència és d'un 7-11%. La SCI primària és familiar en dues tercers parts dels pacients, però també pot ser secundària a situacions com ara un dèficit de ferro, un embaràs, una insuficiència renal terminal o una neuropatia. Aquesta forma secundària és més freqüent en els pacients en què la malaltia apareix a una edat avançada. La patogènesi de la SCI implica un dèficit general o cerebral de ferro i l'afectació de la neurotransmissió dopaminèrgica. Respon als fàrmacs dopaminèrgics i en alguns pacients poden ser útils els anticonvulsius i els opioides. Cal tractar les causes subjacents en la SCI secundària.

Paraules clau: síndrome de les cames inquietes; son; dèficit de ferro; neuropatia.

Introducció

La síndrome de les cames inquietes (SCI) o neguitoses, o síndrome d'Ekblom, es caracteritza per una sensació desagradable en profunditat, com si fos en la canya dels ossos, i sovint apreciada entre el genoll i el turmell. Es pot descriure com una sensació de formigueig, descàrregues elèctriques, tibantor, electricitat, inquietud, picor o, fins i tot, sensació d'entumiment. Es manifesta en repòs, principalment als vespres, quan la persona està asseguda, o de nit al llit. Això fa que el pacient mogui les cames inexorablement, generalment amunt i avall, en un intent de

trobar-ne millora. Els pacients amb símptomes més intensos poden tenir la necessitat d'aixecar-se del llit, estirar les cames o passejar. Alguns pacients consideren que l'escalfor n'és un factor agreujant i altres troben alleugeriment amb aquesta.

La SCI s'associa normalment al trastorn de moviments periòdics de les extremitats durant el son (MPES) i fins i tot a moviments involuntaris durant la vigília. Aquest conjunt de símptomes pot ser idiopàtic o degut a diversos trastorns neurològics i no neurològics com la neuropatia perifèrica, la malaltia de Parkinson, la urèmia, el dèficit de ferro, les varices, l'artritis reumatoide o, fins i tot, a una gastrectomia. Pot aparèixer o agreujar-se durant l'embaràs.

Alguns pacients amb SCI han trigat a ser diagnosticats fins i tot deu anys.¹ Un estudi internacional de poblacions, publicat l'any 2004, evidencià que dos terços dels pacients amb símptomes setmanals de SCI deien que els havien comunicat al metge, mentre que només un 8% afirmava que els havien diagnosticat la síndrome.²

En els darrers anys, l'ampli ressò d'aquesta entitat i el gran nombre de notícies en la premsa especialitzada, i no tan especialitzada, han fet que hagi esdevingut una malaltia *mongering*. Aquest terme anglès s'ha encunyat per englobar aquelles entitats en què les companyies farmacèutiques centren els seus esforços per augmentar el volum de vendes d'un fàrmac determinat, tot convencent els presumptes pacients que estan malalts i necessiten una intervenció mèdica. En la bibliografia mèdica hi ha al·lusions a aquesta dinàmica.^{4,5}

El supòsit que la SCI és una afecció benigna, o fins i tot sense cap base fisiològica, i que poc s'hi pot oferir, fa que els metges escèptics en relació amb els estudis epidemiològics dubtin sobre la conveniència i la utilitat d'informar els pacients amb símptomes lleus que presenten una patologia determinada. No obstant això, hi ha pacients amb símptomes prou intensos com per recomanar una intervenció terapèutica.

Patogènesi

La hipòtesi admesa és que la SCI es deu a un trastorn funcional de la neurotransmissió dopaminèrgica en les àrees subcorticals del cervell, com a conseqüència d'un dèficit de ferro en aquesta regió cerebral o de factors genètics (o ambdós), la qual cosa causa una menor inhibició del sistema cortical sensoriomotor i del sistema espinal (especialment durant el son).

Les concentracions sèriques de ferro tenen un ritme circadiari i a la nit s'observen disminucions del 50-60% en comparació amb els nivells diürns. Hi ha estudis que demostren que les concentracions més baixes de ferro coincideixen amb els símptomes més intensos de la SCI, la qual cosa explicaria l'agreujament dels símptomes al vespre. Aquestes variacions diürnes del ferro sèric es reflecteixen en els dipòsits de ferro del sistema nerviós central i hi ha estudis que mostren que les concentracions de ferritina en el líquid cefaloraquídi són significativament menors en els pacients amb SCI, particularment en els casos d'aparició precoç (abans dels 45 anys).⁶

Epidemiologia

Les dades de diversos estudis europeus mostren que la incidència de la SCI, amb diferents graus de freqüència o gravetat, varia entre el 5,5% i l'11,1% segons els països.^{7,8,9,10,11,12,13,14} En un estudi d'atenció primària fet al nostre país, la prevalença va ser de l'11,6% (IC 95%: 7,9-15,3%) en els pacients de més de 50 anys, un 15% dels quals va referir repercussions importants per a la qualitat de vida, per la qual cosa es calcula que un 1,9% de la població són casos de rellevància clínica.¹⁵ En un altre estudi s'observà un augment de la freqüència dels símptomes de la SCI (5 o més nits per mes) associat a l'edat.¹⁶ A més, s'ha evidenciat que la SCI es pot presentar durant la infantesa, tot i que de vegades es diagnostica erròniament com un trastorn amb dèficit d'atenció i hiperactivitat o com «dolors de creixement».¹⁷ Apareix més freqüentment en les dones que en els homes, amb una proporció del doble en alguns estudis.¹⁸ És freqüent durant el tercer trimestre de l'embaràs i desapareix després del part.¹⁹ L'aparició d'una SCI transitòria durant l'embaràs pot suggerir una predisposició a desenvolupar-la posteriorment en edat tardana.^{20,21} La SCI s'ha detectat en un 15-40% dels pacients amb insuficiència renal terminal i també és important en pacients en hemodiàlisi, deguda possiblement al repòs obligat.²²

Simptomatologia

Els símptomes més molestos notificats en un estudi d'atenció primària foren els trastorns del son (39%), seguits per sensacions incòmodes a les cames (27%), dolor (22%) i incapacitat per estar quiet i necessitat de moure les cames (11%).² En una nit

dolenta, el 50% dels pacients referia menys de 5 h de son i el 14% menys de 3 h. Quasi un 60% es queixava perquè es despertava tres o més vegades a la nit, la qual cosa els fragmentava el son significativament. Entre els símptomes diürns hi ha la fatiga (en un 60% dels casos) i la dificultat per concentrar-se (50%).

En una tercera part dels pacients, la SCI dóna lloc a més de dos episodis per setmana i a un destret significatiu. Si bé aquesta afecció no presenta el risc vital d'altres patologies, pot tenir efectes significatius en la qualitat de vida i, en particular, l'insomni crònic pot afectar el funcionament del dia a dia. La SCI s'associa amb l'ansietat i la depressió.²³ L'associació amb la depressió també té significació pràctica pel que fa al tractament de la SCI, ja que els inhibidors de la recaptació de serotonina, i menys sovint els antidepressius tricíclics, poden precipitar o exacerbar-ne els símptomes.²⁴

criteris diagnòstics

La SCI es pot dividir en primària i secundària. És primària (idiopàtica) en la majoria de casos i aproximadament la meitat d'aquests pacients presenten una història familiar.²⁵

Les causes secundàries de la SCI són més freqüents en els pacients que la pateixen per primera vegada en edat avançada, amb una prevalença de més del 70% en els pacients en què la síndrome ha aparegut als 65 o més anys d'edat, mentre que l'afectació familiar sembla més freqüent en els pacients que la presenten precoçment.²⁶ La forma secundària més important de SCI és l'associada amb un dèficit de ferro (amb anèmia o sense), una carència que presenten fins a un terç d'aquests pacients,²⁷ fins i tot els nens.¹⁷

La ferritina sèrica s'accepta com la millor prova de cribratge per al dèficit de ferro i, en pacients ancians, el diagnòstic de ferropènia és quasi de certesa en els casos amb una concentració de ferritina inferior a 20 ng/ml i és probable en aquells amb valors inferiors a 50 ng/ml. La intensitat dels símptomes es correlaciona bé amb les concentracions sèriques de ferritina, fins i tot en els pacients en què no és obvi un dèficit de ferro i que tenen valors normals d'hemoglobina i VCM.²⁸

El Grup internacional per a l'estudi de la síndrome de les cames inquietes ha suggerit quatre criteris diagnòstics: la necessitat de moure les extremitats, sovint associada amb parestèsies o disestèsies; la inquietud motora; l'agreujament dels símptomes amb el repòs i, com a mínim, l'alleujament temporal amb l'activitat; i l'empitjorament dels símptomes a la tarda o a la nit.²⁹

Tractament de la SCI primària

Cal considerar inicialment les mesures no farmacològiques, llevat dels casos més greus. Entre aquestes

hi ha l'exercici regular, la millora de la higiene del son amb uns horaris regulars per anar a dormir i llevar-se i evitar el consum d'alcohol, nicotina i cafeïna.³⁰ Els antidepressius, els antihistamítics, els antiemètics, els blocadors dels canals del calci i molts antipsicòtics poden augmentar els símptomes de la SCI i cal evitar-ne l'ús, sempre que sigui possible.

Levodopa

La levodopa associada a un inhibidor de la dopa descarboxilasa produeix un alleujament important quasi immediatament. Aquesta resposta és tan característica que una prova breu amb levodopa es pot considerar en els pacients amb un diagnòstic dubtós de SCI.³¹ La levodopa també és molt eficaç en els pacients en hemodiàlisi amb aquesta patologia.³² Desafortunadament, l'ús prolongat de la levodopa presenta dos problemes que en limiten la utilitat: un fenomen de rebot i un altre d'augment. El fenomen de rebot és conseqüència del temps de semivida curt de la levodopa; després d'una estona, cap a les quatre o les cinc de la matinada, els pacients tenen una recurrència de la seva simptomatologia. L'addició d'un preparat d'alliberació sostinguda pot retardar l'aparició del rebot fins al matí, encara que l'eficàcia a llarg termini d'aquesta aproximació no està ben establerta.³³

El fenomen d'augment és un problema més greu i té diferents components: els símptomes es presenten més d'hora durant el dia; poden ser més greus i trigar menys a aparèixer després del repòs i, finalment, els símptomes poden aparèixer en parts del cos no

involucrades anteriorment, com ara els braços. Fins a un 80% dels pacients tractats amb levodopa tenen símptomes d'augment després d'uns pocs mesos i aproximadament un terç tenen símptomes suficientment intensos com per requerir un canvi de tractament.³⁴

Per aquesta raó la levodopa no és el tractament d'elecció, si bé continua essent útil per als pacients que tenen símptomes intermitents greus.

Els **agonistes dopaminèrgics** actualment es consideren tractaments de primera línia. Els agonistes no ergòtics, com el pramipexole i el ropinirole, estan admesos al nostre país i s'han mostrat eficaços contra la SCI en assaigs clínics controlats (vegeu la taula 1). Tot i que la rotigotina s'ha mostrat eficaç en assaigs controlats, i també els derivats ergòtics cabergolina i pergolida, aquests fàrmacs no s'han aprovat en el nostre entorn per al tractament de la SCI i, concretament, per als dos darrers s'ha notificat un risc de reaccions fibròtiques i de valvulopatia.³⁵ Estudis oberts suggereixen que els agonistes dopaminèrgics són ben tolerats pels pacients amb SCI greu, per a qui altres tractaments havien fracassat, i pels pacients que mostren un fenomen d'augment.³⁶

Pramipexole

Els estudis inicials en què es va utilitzar el pramipexole suggerien que l'augment era molt infreqüent amb aquest fàrmac, mentre que els estudis posteriors amb un tractament prolongat han suggerit nivells

Taula 1. Dosis, marques comercials i efectes adversos dels agonistes dopaminèrgics amb indicació aprovada per a la SCI.

Fàrmac	Dosi	Efectes indesitjables
Pramipexole <i>Mirapexin</i> [®]	0,088 mg de base (0,125 mg de sal/24 h), 2-3 h abans d'enllitar-se. En aquells pacients que requereixin un alleujament simptomàtic addicional, es pot augmentar la dosi fins a un màxim de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal/24 h), cada 4-7 dies. Després de tres mesos cal avaluar-ne la resposta i considerar la continuació del tractament o no. El tractament es pot interrompre sense disminuir la dosi progressivament. La reintroducció del tractament després de la seva interrupció requereix una escalada de la dosi, tal com s'ha esmentat abans. No es pot excloure el fenomen de rebot després d'una supressió brusca del tractament.	Durant els primers dies de tractament pot produir hipotensió ortostàtica, nàusees, constipació, cefalees, confusió, somnolència (de vegades crisis de son sobtades quan s'usa en dosis superiors a les utilitzades per a la SCI), astènia, insomni, vertigen, al·lucinacions (visuals), discinèsia, edema perifèric, hiperkinèsia, idees delirants, empitjorament paradoxal de la SCI i canvis de conducta com ara ludopatia, polifàgia, hipersexualitat i canvis en la libido.
Ropinirole <i>Adartre</i> [®]	0,25 mg/24 h durant dos dies. Si aquesta dosi es tolera bé, es pot incrementar fins a 0,5 mg/24 h durant la resta de la primera setmana. De la segona setmana en endavant cal augmentar-ne la dosi diària fins a obtenir una resposta terapèutica òptima (generalment s'obté amb dosis de 2 mg/24 h). La dosi es pot augmentar a 1 mg diari durant la segona setmana i en 0,5 mg a la setmana durant les dues setmanes següents (setmanes 3 i 4) fins a arribar a una dosi de 2 mg diaris. En determinats pacients s'han utilitzat 4 mg/24 h. Després de tres mesos cal avaluar-ne la resposta i considerar la continuació del tractament o no. La reintroducció del tractament després de la seva interrupció requereix una escalada de la dosi, tal com s'ha esmentat abans.	Nàusees, vòmits, dolor abdominal, dispèpsia, hipotensió, síncope, edema en les extremitats inferiors, somnolència (de vegades crisis de son sobtades quan s'usa en dosis superiors a les utilitzades per a la SCI), vertigen, nerviosisme, astènia, discinèsia, al·lucinacions, confusió, psicosi, ludopatia, hipersexualitat i augment de la libido. Rarament produeix afectació hepàtica o un empitjorament paradoxal de la SCI.

d'augment i tolerància del 32% i el 46%, respectivament.³⁷ Els percentatges d'aquests fenòmens són inferiors als que s'observen en pacients tractats amb levodopa (82%),³⁴ encara que semblen més propensos a succeir en aquells pacients que els havien presentat anteriorment amb la levodopa. Si es produeix un fenomen d'augment o tolerància, tot i que hi ha autors que postulen que és necessari modificar-ne la dosi (p. ex., administrant una dosi extra d'agonista dopaminèrgic al matí),³⁸ altres suggereixen la retirada del fàrmac i que s'hi considerin tractaments alternatius, ja que el canvi d'un fàrmac dopaminèrgic per un altre no fa desaparèixer el fenomen.³⁹ Si el fàrmac s'ha utilitzat a les dosis indicades no cal retirar-lo progressivament. Els símptomes de la SCI poden agreujar-se quan es retira el fàrmac dopaminèrgic, la qual cosa sovint causa insomni durant 48-72 h. Els símptomes regressen gradualment a la situació basal anterior al tractament, aproximadament entre quatre i set dies després de la retirada. Cal advertir el pacient d'aquesta possibilitat quan li retirin aquests fàrmacs.³⁹ En cas que aquestes molèsties es presentin, cal fer-ne un tractament simptomàtic. Si cal introduir de nou el fàrmac, s'haurà d'aplicar amb una escalada progressiva, tal com es comenta en la taula 1.

El Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments (CANM) de l'ICS recomana limitar al màxim l'ús de pramipexole per la manca de dades de rellevància clínica sobre la seva eficàcia i pel desconeixement actual sobre la SCI.⁴⁰ Caldrà valorar adequadament el risc-benefici d'aquest tractament i reservar-lo als casos en què els símptomes no remetin i comportin una qualitat de vida molt deficient.

El pramipexole no s'ha comparat amb altres agonistes dopaminèrgics usats tradicionalment per a aquesta indicació, tot i que no hi estiguin autoritzats (excepte ropinirole). Falten estudis a llarg termini per valorar la freqüència del fenomen d'augment de la SCI (inici dels símptomes més aviat durant el dia) causat pel pramipexole, igual que altres agonistes dopaminèrgics. En quatre assaigs clínics aleatoritzats, controlats amb placebo i amb un màxim de dotze setmanes de tractament, el pramipexole es va mostrar superior al placebo en totes les variables principals. S'ha de tenir en compte que aquestes variables eren valoracions subjectives del pacient i que el grup placebo també va millorar la puntuació. No es va observar cap augment de l'eficàcia associat a un increment de la dosi.⁴⁰

Ropinirole

En dos estudis multinacionals de dotze setmanes de durada, el ropinirole va millorar significativament els símptomes de la SCI, el trastorn associat del son i la qualitat de vida dels pacients.^{41,42} No s'observà cap fenomen d'augment durant l'estudi, ja que el període de tractament estable va ser massa curt per apreciar-lo. Tanmateix, el

ropinirole i el placebo no mostraren diferències clínicament significatives en la millora dels símptomes. Hi ha dos aspectes rellevants: la resposta significativa del placebo en ambdós estudis i el fet que l'escala utilitzada per mesurar la variable primària podria no ser prou sensible per detectar-ne el canvi. L'únic avantatge del ropinirole respecte al pramipexole és que el seu metabolisme hepàtic el fa més idoni per als pacients amb insuficiència renal.

El Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments (CANM) de l'ICS recomana adoptar primer mesures relatives als estils de vida, valorant-hi la deficiència de ferro, i limitar al màxim l'ús de ropinirole per la manca de dades de rellevància clínica sobre la seva eficàcia i pel desconeixement actual sobre la SCI.⁴³ Caldrà valorar adequadament el risc-benefici d'aquest tractament i reservar-lo als casos en què els símptomes no remetin i comportin una qualitat de vida molt deficient.

En estudis a curt termini (màxim 36 setmanes) i en pacients amb SCI moderada a greu, el ropinirole es va mostrar més eficaç que el placebo en les variables principals que valoren l'eficàcia del tractament per a la SCI. És important considerar que aquestes variables eren valoracions subjectives del pacient i del metge i que el grup placebo també va millorar la puntuació. A més, no hi ha estudis aleatoritzats i controlats a llarg termini que analitzin els fenòmens d'augment i tolerància de la SCI deguts a l'ús del ropinirole. El ropinirole tampoc no s'ha comparat amb el pramipexole ni amb altres agonistes dopaminèrgics usats tradicionalment per a la SCI. En aquests assaigs, el perfil dels efectes adversos del ropinirole coincideix amb el perfil clàssic dels agonistes dopaminèrgics i és molt similar al del pramipexole. És destacable la incidència important de nàusees i vòmits i la possible somnolència diürna.

Com s'ha esmentat, per els agonistes dopaminèrgics es recomana un període de titulació progressiu, amb la possibilitat de prescriure domperidona concomitantment durant les primeres setmanes per prevenir les nàusees. Els pacients amb alteracions psicòtiques únicament s'han de tractar amb aquests fàrmacs quan els beneficis potencials superin els riscos.

Fàrmacs antiepilèptics

Els antiepilèptics, com els opioides, són d'indicació en pacients amb parestèsies doloroses o amb una neuropatia subjacent. La carbamazepina, en dosis de 100-400 mg al vespre, ha demostrat en assaigs clínics aleatoritzats que és eficaç per a l'alleujament de les parestèsies i la disminució del nombre de crisis de SCI.⁴⁴ Tanmateix, la freqüència dels efectes indesitjables amb aquest fàrmac és alta, per la qual cosa sembla que actualment es prefereix la gabapentina, que també és eficaç i es tolera millor.⁴⁵ Un assaig clí

nic controlat en pacients amb SCI secundària a insuficiència renal, a qui es va administrar gabapentina en dosis de 100-400 mg, mostrà efectes significatius d'aquest fàrmac respecte al placebo.⁴⁶ En general, la SCI pot ser tractada amb dosis molt inferiors a les utilitzades per al tractament de l'epilèpsia. Els antiepilèptics són una opció de segona línia i es recomanen en cas d'ineficàcia dels fàrmacs dopaminèrgics.

Opioides

Com els antiepilèptics, es consideren fàrmacs de primera elecció en pacients amb SCI que presenten neuropatia o disestèsies doloroses. Estan indicats per al tractament del dolor greu i, en un petit estudi controlat, s'han mostrat útils per a la millora simptomàtica i la reducció del trastorn de moviment periòdic d'una extremitat durant el son.⁴⁷ Tot i que aquests fàrmacs presenten risc de dependència i cal evitar-los en pacients amb història d'addicció, tenen un paper important en el tractament de casos refractaris de SCI. Un estudi a llarg termini ha demostrat que la seva eficàcia es manté més de 15 anys. Cal supervisar els pacients davant el risc d'aparició o exacerbació d'apnees.⁴⁸ Estan menys indicats en pacients geriàtrics a causa de la seva propensió a produir confusió, sedació o constipació.

Altres fàrmacs

Si bé l'efecte de les benzodiazepines és degut a la seva capacitat hipnòtica,⁴⁹ cal evitar-ne l'ús perquè l'evidència de benefici és molt limitada i, a més, presenten un risc elevat de sedació i caigudes.

Tractament de la SCI secundària

El tractament del dèficit de ferro, amb anèmia o sense, mitjançant l'administració de suplementes de ferro per via oral ha demostrat que millora o resol els símptomes de la SCI. El benefici és molt més clar en aquells pacients amb un dèficit de ferro considerable (p. ex., amb una concentració de ferritina sèrica inferior a 20 µg/l). Fins i tot els pacients amb un dèficit presumible de ferro i una ferritina sèrica entre 20 µg/l i 50 µg/l també es poden beneficiar dels suplementes de ferro. Per això normalment es recomana mantenir la ferritina sèrica per sobre de 50 µg/l en els pacients amb SCI. Sembla que el benefici no és significatiu en els pacients que presenten una concentració de ferritina superior a 50 µg/l.⁵⁰ El tractament estàndard consisteix a administrar 325 mg de sulfat ferrós al dia, amb vitamina C o sense, pres amb l'estómac buit. Hi ha proves que la SCI i l'hemocromatosi hereditària poden coexistir i, per tant, cal monitorar la concentració de ferritina i la

saturació de la transferrina durant la suplementació amb ferro.⁵¹

Diversos assaigs clínics aleatoritzats han demostrat l'eficàcia de la levodopa,³² el ropinirole,⁵² i la gabapentina⁴⁶ en pacients urèmics o en sotmesos a hemodiàlisi. Aquests pacients també es poden beneficiar de la teràpia amb ferro intravenós i d'un trasplantament reeixit.⁵³

El tractament de la SCI durant l'embaràs es complica per la manca d'adequació de la majoria de medicacions disponibles i es recomanen els mètodes no farmacològics. El tractament del dèficit de ferro sembla raonable, però no ha estat avaluat. Les concentracions baixes de folats s'associen a la SCI durant l'embaràs.¹⁹ La suplementació amb folat és actualment una recomanació estàndard per a les dones que planifiquen un embaràs. Cal comprovar el compliment d'aquesta recomanació i, si escau, mesurar les concentracions de folat.

Conclusió

En pacients amb la SCI establerta cal cercar modificacions en l'estil de vida i la suplementació amb ferro si n'hi ha un dèficit clar. Quan els símptomes són suficientment greus com per alterar significativament la qualitat de vida, el tractament habitual d'elecció és un agonista dopaminèrgic, tot i que hi ha dubtes sobre la seva eficàcia com a conseqüència de la manca d'estudis que comparin satisfactòriament els diferents tipus de tractament per a aquesta síndrome. Si els agonistes de la dopamina es toleren malament o són ineficaços, llavors cal considerar altres fàrmacs. La levodopa és una opció excel·lent per als pacients amb símptomes intermitents, com els que tenen lloc durant un viatge llarg. Triga només 15-20 min a fer efecte i el fenomen d'augment no és cap risc si no s'usa freqüentment. La gabapentina o un opioide són eleccions raonables quan els símptomes de la SCI són dolorosos o si coexisteixen amb una neuropatia perifèrica.

Bibliografia

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'Keefe 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-aged 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, Kohnen 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. Picchiatti D, Winkelmann 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'Keefe ST. Secondary causes of restless legs syndrome in older people. *Age Ageing* 2005; 34: 349-52.
27. Ekbohm KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868-73.
28. O'Keefe 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, Kohnen 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, Kohnen 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, Kohnen R, Winkelmann 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. Winkelmann JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole 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. Gamaldo CE, Earley CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest* 2006; 130: 1596-604.
40. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments. Pramipexol (nova indicació). Núm. 5, abril de 2008. http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dictamen_pramipexol.pdf (consultat el 13 de setembre de 2008).
41. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, et al. 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: 92-7.
42. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K. 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: 1414-23.
43. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments. Ropinirol (nova indicació). Núm. 6, abril de 2008. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/ropinirol.htm> (consultat el 13 de setembre de 2008).
44. Henning W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchiatti 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, Zoghliani 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'Keefe ST. Restless legs syndrome in patients with hereditary hemochromatosis. *Neurology* 2005; 64: 2158.
52. Pellicchia MT, Vitale C, Sabatini M, Longo K, Amboni M, Bonavita V, et al. 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: 178-81.
53. Sloan 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.

Data de redacció: **Agost 2008**

En el proper número: **Tractament de la pediculosi capitis i la sarna humanes.**

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

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

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

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

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

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 Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

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

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