

Síndrome de piernas inquietas o enfermedad de Willis Ekbohm

Restless leg syndrome (Willis-Ekbohm Disease)

Yamile Calle López (1), María Isabel Montes Gaviria (2), María Eugenia Toro Pérez (3)

RESUMEN

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno sensitivo y motor en el que el paciente refiere un deseo incontrolable de mover las extremidades, que puede estar acompañado por una sensación desagradable, mal definida, y hasta en el 50 % de los casos con dolor, difícil de ubicar en un punto específico, y que inicialmente se manifiesta en las piernas. Se presenta principalmente en las noches impidiendo el sueño y subsecuentemente afectando la calidad de vida del paciente. Clásicamente se divide en síndrome de piernas inquietas primario y secundario, por la presencia o no de enfermedades concomitantes relacionadas con el tratamiento y pronóstico del SPI. Esta enfermedad tiene una incidencia en la población general de 9 a 22 pacientes por cada 1.000 personas al año (equivalente a 1,7 % por año); con una prevalencia de 5-13 % de la población general. El diagnóstico del SPI se realiza mediante el uso de los criterios establecidos por el Grupo Internacional de Estudio de SPI, divididos en esenciales y de soporte. Su tratamiento tiene como piedra angular a los agonistas dopaminérgicos, y otros medicamentos como el gabapentin enacarbil que han ganado terreno en los últimos años. La importancia del conocimiento de la enfermedad radica en el impacto negativo que ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes afectados en general, y el aumento de la mortalidad en los pacientes con comorbilidad de enfermedad renal terminal en particular. Su diagnóstico es clínico y debe buscarse como causa de insomnio.

PALABRAS CLAVE: síndrome de las piernas inquietas, deficiencia de hierro, polineuropatías, embarazo, sueño, tratamiento (DeCS).

SUMMARY

Restless leg syndrome (RLS) is a sensory motor disorder in which the patient referred an urge to move the limbs, which may be accompanied by an ill-defined sense, and up to 50% of cases with pain, difficult to locate, and initially manifests in the legs. It occurs mostly at night, disrupting sleep and subsequently affecting the quality of life of patients. It is classically divided into primary and secondary restless legs syndrome, based on the presence or absence of comorbidities related to the treatment and prognosis of RLS. This disease has an incidence in the general population of 9-22 patients per 1,000 people per year (equivalent to 1.7% per year); with a prevalence of 5-13% of the general population. The diagnosis of RLS is done by using the criteria established by the International RLS study group, divided into essential and supportive. The treatment's cornerstone are dopamine agonists, and other drugs, such as gabapentin enacarbil that have been used more recently. The importance of the disease lies in the negative impact it has on the quality of life of affected patients in general, and increased mortality in patients with end stage renal disease comorbidity in particular.

KEY WORDS: restless legs syndrome, iron deficiency, polyneuropathies, pregnancy, sleep, treatment (MeSH).

(1) Residente de neurología, Universidad de Antioquia, Colombia

(2) Neuróloga Universidad de Antioquia, Fellow en Medicina del sueño, Instituto do coração, Universidade de Sao Paulo, Brasil

(3) Neuróloga Universidad de Antioquia, Visiting Fellow en neurofisiología y polisomnografía Medical College of Georgia, Master en sueño, Universidad de Murcia, España

“...The worst of all is sleep. I just get into bed and start to fall asleep - suddenly something stabs in my left side - whack! - then it runs up my shoulder and into my head... I jump up like a madman, walk about a little, then lie down again, but as soon as I start to fall asleep, it strikes again, up my left side - whack! And so it goes time and again, some twenty rounds at night”
The Wedding Proposal. Anton Chéjov¹.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno sensitivo y motor en el que el paciente refiere un deseo incontinente de mover las extremidades, el cual puede estar acompañado por una sensación desagradable², descrita como “desespero” “interno”, parecida a punzadas, vibraciones, halones, apretones, “insectos por debajo de la piel”, y hasta en el 50 % de los casos como dolor; difícil de ubicar en un punto específico, y que inicialmente se manifiesta en las piernas³. Se presenta principalmente en las noches, interrumpiendo el sueño y subsecuentemente afectando la calidad de vida del paciente. Clásicamente se divide en síndrome de piernas inquietas primario y secundario, por la presencia o no de enfermedades concomitantes relacionadas con el tratamiento y pronóstico del SPI. El SPI primario tiende a ser de inicio temprano, mientras que el secundario tiene un inicio tardío⁴. Su fisiopatología aún no es clara, pero los posibles componentes afectados tienen que ver con el uso del hierro en el sistema nervioso central, vías dopaminérgicas, vías noradrenérgicas y el sistema de opioides endógenos. Fue descrito por primera vez en 1944, con el nombre de piernas inquietas, por el neurólogo sueco Karl Ekbom⁵, aunque hay descripciones de pacientes que podrían tener la enfermedad desde el siglo XVII por Thomas Willis¹.

En vista de que se pueden comprometer otras áreas del cuerpo y que la sensación referida por los pacientes es difícil de describir, recientemente se ha enfatizado en llamar a esta entidad enfermedad de Willis-Ekbom en honor a quienes describieron y definieron la entidad.

EPIDEMIOLOGÍA:

La enfermedad tiene una incidencia en la población general de 9 a 22 pacientes por cada 1.000 personas al año (equivalente a 1,7 % por año)^{6,7}; con una prevalencia de 5-13 % de la población general^{4,8,9}, llegando a un 15 % de los pacientes que consultan por otros trastornos neurológicos, según un estudio chileno¹⁰. Tiene dos picos de presentación, uno en la tercera década de la vida, y otro en la quinta década; la relación entre géneros es de 1,4-1,6 mujeres por cada 1 hombre afectado. Puede presentarse de forma temprana o tardía, siendo el punto de corte los 36 años⁴. El 50-77 % de los pacientes con la forma primaria tienen antecedentes

familiares de síntomas similares, con un riesgo relativo de aparición de la enfermedad de 3,6 para los hermanos de los pacientes, y 1,8 para la descendencia de los pacientes; así mismo, tienen una mayor probabilidad de una presentación temprana del SPI^{4,8,11}. La forma secundaria está relacionada principalmente con la deficiencia de hierro, la enfermedad renal, las neuropatías y la gestación; con respecto a algunas de estas subpoblaciones, de las cuales hablaremos en las siguientes secciones, el 14 a 62 % de los pacientes en hemodiálisis^{8,12} y el 18-26 % de los pacientes con enfermedad renal grado II a IV presentan cuadros sintomáticos compatibles con la enfermedad¹³; también en el 11-27 % de las mujeres en gestación¹⁴, mostrando una prevalencia mayor del SPI que la población general.

En relación a la epidemiología en Colombia, solo se encuentran dos estudios de frecuencia publicados; uno del grupo de medicina del sueño de la Universidad Nacional, en una población a la que se le realizó un estudio polisomnográfico por una enfermedad diferente al SPI; y otro estudio realizado en el Hospital Universitario San Vicente Fundación y el Hospital Universitario San Ignacio en pacientes en hemodiálisis. En el primero se encontró una prevalencia del 14,8%, con una diferencia entre géneros de 18,3% para mujeres y 12,8% para la población masculina¹⁵. En el segundo, se encontró una prevalencia de 56,8%, y ninguno de estos pacientes había sido diagnosticado con SPI al momento del estudio, ni recibía tratamiento para dicha enfermedad¹⁶.

Si se comparan estos datos con otra enfermedad neurológica común como la epilepsia, se encuentra que ésta última tiene una incidencia de 8,2 a 22 pacientes por cada 1.000 habitantes a nivel mundial¹⁷; con lo cual se puede deducir que el SPI es una enfermedad bastante común, sobre la cual no se ha dado una sensibilización a médicos y pacientes para aumentar el índice de sospecha y su diagnóstico adecuado.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome es clínico, y como se comentó al inicio, se divide en formas primaria y secundaria. Cuando no hay una condición clínica asociada, se define como síndrome de piernas inquietas primario, que es el más común, correspondiendo al 96 % de los pacientes con SPI según datos de un estudio austríaco^{19,19}. El SPI primario tiende a ser de inicio temprano, mientras que el secundario tiene un inicio tardío⁴.

El diagnóstico del SPI se realiza mediante el uso de los criterios establecidos por el Grupo Internacional de Estudio de SPI, modificados en 2011 y divididos en criterios esenciales y criterios de soporte²⁰. Los criterios esenciales son los siguientes:

- Necesidad o urgencia de mover las piernas (el síntoma cardinal del síndrome), frecuentemente acompañada de una sensación incómoda.
- Los síntomas ocurren exclusivamente o predominantemente durante el reposo.
- Los síntomas mejoran parcial o totalmente con el movimiento: con respecto a este criterio es importante aclarar que es posible una ausencia de mejoría de los síntomas con el movimiento al momento del diagnóstico; pero al interrogar, se encuentra que al inicio del síndrome ese criterio sí se cumplía.
- Los síntomas empeoran o sólo ocurren durante la noche: con este criterio también aplica lo anotado en el ítem anterior; los síntomas pueden ser constantes al momento del diagnóstico, pero al inicio de la enfermedad los síntomas sí eran predominantemente nocturnos.
- Los síntomas no se explican mejor por otras enfermedades.

En fases avanzadas de la enfermedad puede afectar otras áreas corporales y puede presentarse en horas de la tarde o las 24 horas.

Estos criterios esenciales se pueden resumir en el acrónimo URGES, por urgencia de mover las piernas, inducida por el reposo, que mejora con el movimiento (en inglés *Giration or movement improves*), empeora en la noche (*evening*), y la única explicación para los síntomas es el SPI (*sole explanation*)²¹. Los parámetros de soporte ayudan cuando no se cumplen todos los criterios esenciales; se listan a continuación:

- Historia familiar positiva en familiares de primer grado.
- Curso clínico: debe progresar en el tiempo en la forma primaria, y puede llegar a mejorar con el tratamiento específico en las formas secundarias.
- Respuesta positiva al manejo con agonistas dopaminérgicos.
- Índice alto de movimientos periódicos de las piernas en una polisomnografía.

Si se usa la clasificación internacional de alteraciones del sueño (ICDS-3) se agrega como criterio de soporte que los síntomas deben causar malestar, o dificultad para conciliar el sueño, para diagnosticar SPI²². Es importante resaltar que el diagnóstico del SPI es clínico, la polisomnografía se debe realizar sólo en pacientes en los que haya duda diagnóstica, y otros paraclínicos como la ferrocínica y las pruebas renales se realizan para descartar las formas secundarias.

Otra forma de realizar el diagnóstico es mediante algoritmos, de los cuales existen algunos diseñados para ser aplicados por expertos en SPI (como el Johns Hopkins *telephone interview*), otros para el personal médico general (como el RLS-DI)²³ y cuestionarios administrados por los

mismos pacientes (como el recientemente validado por un grupo argentino)²⁴.

Como se observa en los criterios de soporte, los movimientos periódicos de las piernas pueden presentarse en asociación con el SPI, como también sin correlación con patología alguna, o relacionados con medicamentos²⁵; el 80% de los casos se asocia a estos movimientos, los cuales consisten en una extensión del hallux, asociada a dorsiflexión del pie, y ocasionalmente a flexión de la rodilla y cadera ipsilaterales; duran pocos segundos y se repiten frecuentemente, son involuntarios y pueden asociarse en la polisomnografía a signos electroencefalográficos de despertar.

Como se mencionó, es importante anotar que el SPI no sólo compromete los miembros inferiores; puede afectar los miembros superiores en el 48 % de los casos, apareciendo con una mayor frecuencia en los pacientes con síndrome de piernas inquietas grave y en la enfermedad de inicio temprano, según estudios realizados en Canadá^{14,18}; también se asocia a movimientos periódicos de los brazos, nuevamente ligándose a un síndrome grave, y en pacientes con una mayor edad²⁶. Además, se han reportado casos de “síndrome de abdomen inquieto”, en el cual los pacientes refieren síntomas similares de vibraciones y punzadas; que demuestran gran mejoría al iniciar un tratamiento con agonistas dopaminérgicos²⁷.

La gravedad del síndrome se calcula mediante la escala del grupo internacional de estudio de SPI (IRLS), la cual consta de 10 preguntas, cada una de las cuales tiene un puntaje de 0 (ausencia) a 4 (síntoma muy grave). Se clasifica de acuerdo al puntaje así: leve (0-10), moderado (11-20), grave (21-30), muy grave (31-40)²⁸.

Síndrome de piernas inquietas secundario

Deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro es una de las primeras comorbilidades establecidas históricamente en el contexto del diagnóstico del SPI. Se cree que la correlación entre las dos condiciones se debe a la presencia del hierro como cofactor de la tirosina hidroxilasa, enzima del ciclo de síntesis y degradación de dopamina; en las imágenes de algunos de los pacientes con SPI se observan alteraciones en el depósito de hierro en la sustancia nigra, así como niveles bajos de hierro en el sistema nervioso central²⁹. La deficiencia de hierro ha mostrado una relación inversa con la presencia de síntomas: los niveles más bajos de ferritina se asocian a cuadros clínicos más intensos¹⁹. Es importante recordar que la deficiencia de hierro en pacientes con SPI no se relaciona directamente con la presencia de anemia; así, un hemograma normal no descarta la presencia de una deficiencia. Por lo anterior, es fundamental descartar la deficiencia mediante

estudios de ferrocínica, para evitar una baja respuesta al tratamiento del SPI, y las complicaciones relacionadas con la deficiencia de hierro en otros sistemas. Se considera una disminución importante en la ferritina, si se encuentra por debajo de 50 mg/l, y un índice de saturación de transferrina alterado si se reporta mayor del 20 %²⁰; aunque en las gestantes los niveles de ferritina menores a 75 mg/l son indicativos de suplementación³⁰. Si se llega a encontrar una deficiencia de hierro, es mandatorio investigar la causa de la misma para evitar complicaciones secundarias a la etiología de la misma.

Gestación

Las mujeres que presentan SPI durante la gestación tienen una historia familiar positiva de SPI en un 37 % de los casos; el síndrome puede aparecer antes de la semana 20 en el 59 % de las pacientes y estar relacionado con deficiencia de hierro^{30,31}. Luego de presentar el síndrome, hay un 30 % de probabilidad de volver a sufrirlo en gestaciones posteriores¹⁴. Adicionalmente, las pacientes que sufren SPI durante la gestación tienen un riesgo cuatro veces mayor de presentar SPI primario en el transcurso de su vida³².

Neuropatías

Con respecto a las neuropatías, los estudios varían en demostrar una mayor prevalencia del síndrome en esta condición, desde cifras similares a la población general, hasta un 54 %; pero la recomendación general es siempre descartarlas como condición asociada mediante un examen físico profundo tanto en lo motor como lo sensitivo, para evitar dejar sin tratamiento una enfermedad que puede llevar a un mayor deterioro en la calidad de vida. Asimismo, es importante hacer un interrogatorio dirigido a descartar SPI en los pacientes con neuropatías ya diagnosticadas, por la misma razón referida en los pacientes con diagnóstico

de SPI^{33,34}. Las neuropatías relacionadas con el SPI son variadas, incluyendo las que afectan fibras pequeñas, las desmielinizantes, carenciales, y metabólicas³⁵.

Enfermedad renal crónica

En la enfermedad renal hay una mayor prevalencia del SPI tanto en los estadios no dependientes de diálisis, como en la enfermedad renal en fase terminal. Es importante en todos los pacientes con enfermedad renal hacer una tamización para evaluar la presencia de SPI, teniendo en cuenta que esta condición empeora la calidad de vida y, en los pacientes en hemodiálisis, se ha relacionado con una mayor probabilidad de muerte¹³.

En la tabla 1 se encuentran los paraclínicos a ordenar en el enfoque inicial.

Recientemente se han usado otras herramientas diagnósticas que pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, como la ecografía transcraneal, en la cual se ha encontrado hipocogenicidad de la sustancia nigra en un 90 % de los pacientes con SPI primario y 60 % de los pacientes con las formas secundarias. Faltan estudios adicionales que fundamenten aún más el uso de esta técnica en el diagnóstico del SPI, por lo que el grupo internacional de estudio de SPI, hasta la fecha, no tiene una recomendación específica con respecto a este paraclínico³⁶.

Se ha encontrado una relación de otras enfermedades, aparte de las ya listadas, con el SPI; entre ellas están la migraña³⁷, la esclerosis múltiple³⁸ y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁹. Pero aún no se ha encontrado una relación clara entre estas patologías y el SPI, y si hay implicaciones en el manejo del SPI con respecto a la presencia de las mismas.

Por otro lado, respecto a la asociación del SPI con la enfermedad de Parkinson, relación inicialmente descrita en

Tabla 1. Paraclínicos comúnmente realizados en pacientes con SPI.

Paraclínico	Consideraciones
Hemograma	Recordar que una hemoglobina normal no descarta la deficiencia de hierro.
Ferritina, índice de saturación de transferrina, hierro total.	
Glucosa en sangre	Descartar diabetes, por su alta incidencia de neuropatía asociada.
BUN, creatinina	
Electromiografía y velocidades de conducción.	En pacientes con examen neurológico sospechoso de neuropatía.
Polisomnografía	Pacientes con sospecha de otros síndromes que la requieran (apnea del sueño) o en duda diagnóstica.
Otros	Considerar otros de acuerdo a los hallazgos del interrogatorio, examen físico, resultados de los paraclínicos anteriores.

la literatura, se ha encontrado que no hay diferencias en la prevalencia de SPI entre la población general y los pacientes con enfermedad de Parkinson, correspondiendo a 10,7 %³⁹; aunque sí puede haber una relación directa entre la severidad de los síntomas del Parkinson y del SPI en los pacientes que presentan esta comorbilidad, de acuerdo a lo encontrado en el estudio holandés (PROPARK)⁴⁰. Los estudios más recientes no han logrado encontrar una relación a nivel epidemiológico o por marcadores genéticos entre el Parkinson y el SPI⁴¹. En las características clínicas de los pacientes con enfermedad de Parkinson y SPI, comparadas con los pacientes con la forma primaria de SPI, se ha hallado que los pacientes con Parkinson tienden a presentar síntomas más unilaterales en un 60,7 % de los casos (coincidiendo con el lado de inicio de los síntomas del Parkinson), síntomas más graves en el invierno (la forma primaria del SPI tiende a empeorar en verano), una edad más temprana de inicio del Parkinson y una escala de Hoehn y Yahr más alta (comparado con otros pacientes con esta enfermedad, sin SPI)³⁹.

Otras enfermedades investigadas en relación con la SPI, han sido los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad coronaria. La evidencia de una relación entre el SPI y las enfermedades cardiovasculares ha sido controvertida. En el estudio más grande realizado en dos poblaciones de médicos que cumplían criterios diagnósticos de SPI, en Estados Unidos (WHI y PHS II) no se encontró una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares⁴²; aunque en el subgrupo masculino sí se encontró una mayor tasa de diabetes⁴³, y en el femenino había una mayor prevalencia de dislipidemia, diabetes, hipertensión, obesidad y sedentarismo⁴⁴. En otro estudio americano de gran tamaño, se encontró una mayor prevalencia de dislipidemia y obesidad, pero no de hipertensión y diabetes⁴⁵. En cambio, en un estudio publicado en este año, sí se evidenció una presencia cuatro veces mayor de infartos cerebrales y enfermedad coronaria en la cohorte con SPI⁴⁶.

Cuadros simuladores del síndrome de piernas inquietas

Como cita el último criterio esencial del SPI, es fundamental descartar que los síntomas no sean explicados por otras condiciones diferentes al síndrome. Entre los simuladores del síndrome se encuentran la acatisia, los calambres nocturnos, el malestar posicional, los movimientos repetitivos asociados con ansiedad, las enfermedades que causan dolor en los miembros inferiores (incluyendo el síndrome de piernas dolorosas), los movimientos de los dedos y la insuficiencia vascular (venosa o arterial) en miembros inferiores; todas las anteriores se pueden descartar al realizar algunas preguntas que nos ayudarán a enfocar el cuadro del paciente, de acuerdo a las características explicadas a continuación.

La acatisia afecta el cuerpo completo, no se acompaña de síntomas sensitivos, no tiene un patrón circadiano, y no mejora con los movimientos. Los calambres nocturnos se presentan como una contracción muscular dolorosa, y mejoran con el estiramiento. El malestar posicional, como su nombre lo dice, aparece luego de permanecer en la misma posición durante un tiempo prolongado, y mejora con un simple cambio de posición; adicionalmente no tiene una asociación entre la aparición de los síntomas y el ritmo circadiano. Los movimientos asociados con la ansiedad, como el zapateo y los movimientos rítmicos de las piernas, se presentan durante una situación estresante, sin una urgencia consciente por moverse, ni alteraciones sensitivas. Las enfermedades que causan dolor, como la artritis, las radiculopatías, mielopatías, y la falla cardíaca congestiva; pueden asociarse a un patrón circadiano, presentándose más en las noches, así como generar insomnio secundario al dolor, pero no tienen el síntoma cardinal del SPI, ni mejoran con el movimiento³³. Por último, la insuficiencia vascular, como las anteriores, no tiene un predominio nocturno; en el caso de la arterial, empeora con el movimiento y mejora en reposo; y la venosa empeora con las posiciones estáticas (principalmente en bipedestación) y mejora con la elevación de las piernas en reposo⁴⁷.

TRATAMIENTO:

El tratamiento del SPI se divide en farmacológico y no farmacológico. Sobre este último, están disponibles la terapia cognitivo conductual, la higiene del sueño y el ejercicio dirigido, pero no hay suficientes estudios que avalen su efectividad.

Sobre el tratamiento farmacológico del SPI, la Academia Americana de Medicina del Sueño publicó una guía basada en la evidencia en 2012, donde presenta al pramipexol, rotigotina y ropirrol como medicamentos con una evidencia fuerte a favor de su uso, levodopa/carbidopa, gabapentin, enacarbil y opiáceos con una evidencia moderada; y pregabalina y carbamazepina con una evidencia débil⁴⁸. No hay evidencia suficiente para recomendar o evitar el uso de benzodiazepinas ni amantadina. En las recomendaciones internacionales más recientes, el gabapentin, enacarbil y la pregabalina han pasado a ser de primera línea, basados en estudios que demostraron su efectividad y la baja tasa de efectos adversos que presentan (incluyendo el fenómeno de aumento y el trastorno de control de impulsos)⁴⁹⁻⁵².

Previamente se formulaba frecuentemente la levodopa/carbidopa como tratamiento para el SPI, pero su uso se ha evitado luego de demostrarse que los efectos adversos son casi iguales a su beneficio. Se podría recomendar en pacientes con síntomas intermitentes, quienes no requieran el uso de la medicación diariamente.

Con respecto a los medicamentos considerados de primera línea, el pramipexol mejora un promedio de 17 puntos en la escala del IRLS, la rotigotina 7 puntos, y el ropirinol mejora 4 puntos. Estos agonistas dopaminérgicos pueden generar al inicio de su uso, náuseas, cefalea, mareo y somnolencia (incluyendo episodios de inicio súbito de sueño), los cuales tienden a mejorar en el tiempo. Así mismo, puede presentarse el llamado trastorno del control de impulsos, el efecto adverso más preocupante relacionado con la terapia dopaminérgica, que se expresa en conductas compulsivas por compras, alimentación, conductas sexuales y/o juego; mejorando con la suspensión del medicamento^{48,53}. El trastorno debe ser vigilado activamente en los pacientes que reciben agonistas para evitar complicaciones derivadas del mismo (conflictos familiares, de pareja, legales). Existe la posibilidad de que se presente un síndrome de abstinencia a agonistas dopaminérgicos (DAWS por sus siglas en inglés) cuando se suspenden o se disminuye la dosis, pero ha sido poco reportado como efecto adverso en pacientes con SPI⁵⁴.

Otro efecto adverso, relacionado con el uso de la terapia dopaminérgica, es el fenómeno de aumento; este consiste en la aparición de una respuesta paradójica al uso de dopaminérgicos (empeoramiento de los síntomas), o la anticipación de la aparición de los síntomas con respecto a la hora usual a la que inician cada noche (por ejemplo, inicio de síntomas a las 4 p.m. cuando previamente iniciaban a las 7 p.m.). Para definir la presencia del fenómeno de aumento, el paciente debe cumplir los criterios del Instituto Max Planck para tal diagnóstico⁵⁵. El medicamento que presenta una mayor tendencia a producir este fenómeno es la levodopa, entre el 16 y el 72 % de los pacientes, mientras que los agonistas dopaminérgicos generan aumento en el 11 % de los pacientes según un estudio¹⁹. En el mismo estudio, los pacientes que presentaban el fenómeno de aumento, tenían niveles más bajos de ferritina que los que no presentaron aumento. El fenómeno se puede manejar disminuyendo la dosis del medicamento responsable, o cambiándolo por otra alternativa, como la pregabalina o el gabapentin⁵⁶. Se plantea también el uso de agonistas dopaminérgicos de larga acción.

La pregabalina y el gabapentin enacarbil se consideran los nuevos medicamentos de primera línea, usados en pacientes que no toleren los agonistas dopaminérgicos, o en quienes presenten comorbilidades que indiquen el uso de estos (como el dolor crónico). Los estudios de gabapentin con mayor fortaleza a nivel epidemiológico se realizaron con el gabapentin enacarbil, forma de liberación prolongada no disponible en nuestro país⁵¹. Como medicamentos con baja evidencia, la Academia Americana propone a los opiáceos y la carbamazepina⁴⁸.

Para el tratamiento a largo plazo del SPI, el grupo internacional de estudio del SPI establece evidencias similares a

las ya referidas por la Academia Americana, agregando que la rotigotina mostró la mejor evidencia a largo plazo, con mejoría sostenida de los síntomas a 5 años en el 42 % de los pacientes⁵⁷⁻⁵⁹. Este medicamento dopaminérgico, además de los efectos adversos ya mencionados, puede generar reacciones cutáneas en el sitio de aplicación del parche⁵³.

En resumen las recomendaciones para el tratamiento se definen así⁶⁰:

- SPI intermitente (presentación no diaria): medidas no farmacológicas, uso de benzodiacepinas o agonistas de benzodiacepinas (zolpidem, zopiclona), opiáceos de baja potencia o levodopa sólo cuando se presenten los síntomas.
- SPI persistente (diario): medidas no farmacológicas, uso de agonistas dopaminérgicos, gabapentin enacarbil o pregabalina.
- SPI refractario al tratamiento previo: combinar dos de los medicamentos anteriores, y considerar el inicio de opiáceos de alta potencia.

Si se encuentra una deficiencia de hierro, se debe iniciar una suplementación del mismo con 65 mg diarios de hierro elemental en forma de sal de hierro (sulfato, fumarato), administrado con vitamina C y no acompañado de alimentos; se realiza un control de ferrocínica luego de dos meses de inicio de la terapia para definir la continuidad de la misma. Es importante recordar, como ya se mencionó, que se deben descartar las causas más comunes de deficiencia de hierro y corregirlas.

En el embarazo, se deben usar primero las terapias no farmacológicas, siempre revisar el estado del hierro en la gestante para descartar deficiencias, y por último usar los medicamentos recomendados a continuación a la menor dosis posible; los medicamentos más seguros para tratar el síndrome son el clonazepam (luego del primer trimestre), el gabapentin enacarbil, la carbidopa/levodopa (sólo si no hay mejoría con otros medicamentos), y oxicodona (en cuadros refractarios, durante el segundo y tercer trimestre)¹⁴. Podría llegar a usarse el pramipexol, teniendo en cuenta que todos los dopaminérgicos pueden inhibir la lactancia y que no hay suficiente evidencia para su uso en embarazadas, si no hay mejoría con otros medicamentos³². Al final de la gestación, se debe reevaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, ya que la mayoría de las pacientes van a resolver el SPI con el parto³⁰.

En los pacientes con enfermedad renal dependientes de hemodiálisis, el trasplante renal ha demostrado la desaparición completa del SPI¹³. En estos pacientes es importante tener en cuenta que el pramipexol, el gabapentin enacarbil, la pregabalina, la levodopa, y la rotigotina tienen excreción renal⁶¹, pero los dos agonistas del receptor de calcio alfa-2-delta tienen tablas para ajuste de dosis en pacientes con

enfermedad renal (para mayor información, consultar la página web de la agencia europea de medicamentos).

En la tabla 2 se encuentran las dosis de los medicamentos más usados en el tratamiento.

Por último, es importante conocer que algunos medicamentos y sustancias pueden empeorar los síntomas del SPI. Entre estos se encuentran la cafeína, los antagonistas de receptores de dopamina (antipsicóticos, metoclopramida), antihistamínicos, anticolinérgicos, y descongestionantes; también hay reportes de empeoramiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores duales (inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina), pero la evidencia al respecto no es clara²¹.

PRONÓSTICO

El curso de la enfermedad es crónico, con exacerbaciones y remisiones ocasionales, las cuales no son permanentes; con tendencia a la progresión³. Por su impacto importante sobre la calidad del sueño, subsecuentemente deteriora la

calidad de vida de los pacientes a largo plazo, influyendo en las posibilidades de trabajo y desempeño de las actividades de la vida diaria.

CONCLUSIONES

El síndrome de piernas inquietas es una entidad poco reconocida, aún en el contexto del especialista en neurología, pero con una prevalencia cercana a la de enfermedades ampliamente conocidas; su diagnóstico es esencialmente clínico. Además, se asocia a cambios importantes en la calidad del sueño y en el desempeño de las actividades diarias, así como a enfermedades con serias implicaciones en la morbilidad de los pacientes. Por lo anterior, se hace fundamental sospecharla en los contextos adecuados, especialmente en los pacientes con queja de insomnio, y así evitar la progresión del síndrome y de sus comorbilidades.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Tabla 2. Medicamentos más usados en el tratamiento.

Medicamento (modificado de ^{62,30})	Dosis
Pramipexol	0,25-1 mg cada noche
Rotigotina parche transdérmico	1-3 mg diarios
Oxicodona	5-20 mg en gestantes
Codeína	15-120 mg cada día
Hidrocodona	5-30 mg cada día
Gabapentin	300-1200 mg cada noche (hasta 900 mg en gestantes)
Clonazepam	0,25-2 mg en la noche (hasta 1 mg en gestantes)
Zolpidem	5-20 mg cada noche
Pregabalina	150-300 mg cada noche
Carbidopa/levodopa	25/100 mg cada noche en gestantes o en SPI intermitente
Sulfato ferroso	325 mg en ayunas cada día

REFERENCIAS

- Winkelmann J. Restless legs in "The Wedding Proposal" by Anton Chekhov. *Acta Neurol Scand.* 2002;105(número):349–50.
- Sateia M. International Classification of Sleep disorders. Third. Sateia M, editor. Darien: American Academy of Sleep Medicine. 2014. 1-386 p.
- Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and Practice of Sleep Medicine. Fifth. Kryger M, editor. Elsevier. St. Louis: Elsevier; 2011. 1-1757 p.
- Whittom S, Dauvilliers Y, Pennestri M-H, Vercauteren F, Molinari N, Petit D, et al. Age-at-onset in restless legs syndrome: A clinical and polysomnographic study. *Sleep Med [Internet]*. 2007;9(1):54–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945707000627>
- Ekbom K. Asthenia Crurum Paraesthetica (Irritable legs). *Acta Med Scand.* 1944;CXVIII:197–209.
- Szentkiralyi A, Fendrich K, Hoffmann W, Happe S, Berger K. Incidence of restless legs syndrome in two population-based cohort studies in Germany. *Sleep Med [Internet]*. Elsevier B.V.; 2011;12(9):815–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945711002784>
- Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin JL, Allen RP, Newman AB, Koo BB, et al. Incidence of restless legs syndrome and its correlates. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(2):119–24.
- Miranda M, Araya F, Castillo J, Durán C, González F, Arís L. Síndrome de Piernas Inquietas: Estudio clínico en población general adulta y en pacientes urémicos. *Rev Med Chil.* 2001;129(2):1–8.
- Haggstram FM, Bigolin AV, Assoni AS, Mezzomo C, Santos IW Dos, Correa MR, et al. Restless legs syndrome: study of prevalence among medical school faculty members. *Arq Neuropsiquiatr [Internet]*. 2009;67(3b):822–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2009000500008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Miranda C M, Fabres O L, Contreras S A, Torres Ch T. Restless legs syndrome is highly underdiagnosed in a neurologic-psychiatric outpatient clinic. *Rev Med Chil [Internet]*. 2009;137(2):255–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543648>
- Xiong, L., Montplaisir, J., Desautels, A., Barhdadi, A., Turecki, A., Levchenko, A., Thibodeau, P., Dube, M., Gaspar, C., Rouleau a. Family Study of Restless Legs Syndrome in Quebec, Canada. *Arch Neurol [Internet]*. 2010;67(5):617–22. Available from: http://archpedi.jamanetwork.com/data/Journals/NEUR/7787/noc90097_617_622.pdf
- Goffredo Filho GS, Gorini CC, Purysko AS, Silva HC, Elias IEF. Restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis in a Brazilian city: frequency, biochemical findings and comorbidities. *Arq Neuropsiquiatr [Internet]*. 2003;61(3B):723–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14595472>
- Lee J, Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Beecroft JM, et al. The prevalence of restless legs syndrome across the full spectrum of kidney disease. *J Clin Sleep Med [Internet]*. 2013;9(5):455–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3629319&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Djokanovic N, Garcia-bournissen F, Koren G. Medications for Restless Legs Syndrome in Pregnancy. *Can J Obstet Gynecol.* 2008;30(6):505–7.
- Suárez ÉO, Díaz A, Porras A, Ramírez J. Frecuencia de presentación del síndrome de piernas inquietas y su asociación con apnea obstructiva del sueño. *Rev la Fac Med Univ Nac Colomb.* 2009;57(3):218–26.
- Bernal DR, Martínez PH, Gómez-restrepo C, Laverde FG, Castro CC. Trastornos del sueño en pacientes en hemodiálisis. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2011;40(3):433–45.
- Falta referenciar la cita 17
- Falta referenciar la cita 18
- Acevedo C. Informe sobre la epilepsia en Latinoamérica. *Panam Heal Organ [Internet]*. 2008 [cited 2014 Nov 25]; Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0>
- Michaud M, Chabli a, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord [Internet]*. 2000;15(2):289–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10752578
- Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, El-Demerdash E, Kaneider M, Rücker L, et al. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: Association with ferritin levels. *Sleep Med [Internet]*. Elsevier B.V.; 2009;10(6):611–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945708002724>
- Fröhlich AC, Eckeli AL, Bacelar A, Poyares D, Pachito DV, Stelzer FG, et al. Brazilian consensus on guidelines for diagnosis and treatment for restless legs syndrome. *Arq Neuropsiquiatr [Internet]*. 2015;73(3):260–80. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2015000300260&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Becker PM. Diagnosis of Restless Leg Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med Clin [Internet]*. Elsevier Inc; 2015;10(3):235–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556407X15000363>
- Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *CHEST J [Internet]*. 2014;146(5):1387. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?doi=10.1378/chest.14-0970>
- Beneš H, Kohnen R. Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome: The Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med [Internet]*. 2009;10(5):515–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945708001652>
- Persi GG, Martín MC, Etcheverry JL, Parisi VL, Gatto EM. Sensibilidad y especificidad de un cuestionario en castellano autoadministrado para la identificación del síndrome de piernas inquietas en el contexto de estudios poblacionales. *Neurol Argentina [Internet]*. Sociedad Neurológica Argentina; 2013;5(4):237–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1853002813000633>
- Fulda S, Kloiber S, Dose T, Lucae S, Holsboer F, Schaaf L, et al. Mirtazapine provokes periodic leg movements during sleep in young healthy men. *Sleep [Internet]*. 2013;36(5):661–9. Avail-

- able from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3624820&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Chabli a, Michaud M, Montplaisir J. Periodic arm movements in patients with the restless legs syndrome. *Eur Neurol* [Internet]. 2000;44(3):133–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053959>
29. Pérez-Díaz H, Iranzo A, Rye DB, Santamaría J. Restless abdomen: A phenotypic variant of restless legs syndrome. *Neurology*. 2011;77(13):1283–6.
30. The International restless legs syndrome study group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* [Internet]. 2003;4(2):121–32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945702002587>
31. Chokroverty S. Differential Diagnoses of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. *Sleep Med Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;10(3):249–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556407X15000569>
32. Picchetti DL, Hensley JG, Bainbridge JL, Lee K a, Manconi M, McGregor J a, et al. Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;22:64–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2014.10.009>
33. Hubner a., Krafft a., Gadiant S, Werth E, Zimmermann R, Bassetti CL. Characteristics and determinants of restless legs syndrome in pregnancy: A prospective study. *Neurology* [Internet]. 2013;80(8):738–42. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e318283baf3>
34. Srivaniachapoom P, Pandey S, Hallet M. Restless legs syndrome and pregnancy: A review. *Park Relat Disord*. 2014;20(7):1–17.
35. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2009;4:305–13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2739631&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Luigetti M, Del Grande A, Testani E, Bisogni G, Losurdo A, Giannantonio NM, et al. Restless leg syndrome in different types of demyelinating neuropathies: A single-center pilot study. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(9):945–9.
37. Bastia JK, Bhoi SK, Kalita J, Misra UK. Neuropathy in a cohort of restless leg syndrome patients. *J Clin Neurosci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;22(8):1314–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586815001162>
38. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2008;7:1044–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70239-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70239-4)
39. Schurks M, Winter a., Berger K, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome: A systematic review. *Cephalalgia* [Internet]. 2014;34(10):777–94. Available from: <http://cep.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0333102414537725>
40. Brass SD, D, Li C-S., Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2014;10(9):1025–31. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84907195155&partnerID=40&md5=df006938656c0ea13d0741c0d512f8c>
41. Zhu XY, Liu Y, Zhang XJ, Yang WH, Feng Y, Ondo WG, et al. Clinical characteristics of leg restlessness in Parkinson's disease compared with idiopathic Restless Legs Syndrome. *J Neurol Sci*. 2015;357(1–2):109–14.
42. Verbaan D, van Rooden SM, van Hilten JJ, Rijsman RM. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(13):2142–7.
43. Gan-Or Z, Alcalay RN, Bar-Shira A, Leblond CS, Postuma RB, Ben-Shachar S, et al. Genetic markers of Restless Legs Syndrome in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2015;21(6):582–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802015001054>
44. Winter a. C, Schurks M, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM, Berger K, et al. Restless legs syndrome and risk of incident cardiovascular disease in women and men: prospective cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2012;2(2):e000866–e000866. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmjopen-2012-000866>
45. Winter AC, Berger K, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM, Schürks M, et al. Vascular risk factors, cardiovascular disease, and restless legs syndrome in men. *Am J Med* [Internet]. 2013;126(3):228–35. 235.e1–2. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3574273&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
46. Winter A, Schürks M, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM, Berger K, et al. Vascular risk factors, cardiovascular disease, and Restless legs Syndrome in Women. *Am J Med*. 2013;126(3):220–7.
47. De Vito K, Li Y, Batool-Anwar S, Ning Y, Han J, Gao X. Prospective study of obesity, hypertension, high cholesterol, and risk of restless legs syndrome. *Mov Disord* [Internet]. 2014;29(8):1044–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.25860>
48. Molnar MZ, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of incident restless legs syndrome with outcomes in a large cohort of US veterans. *J Sleep Res* [Internet]. 2015;1–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jsr.12335>
49. Benes H, Walters AS, Allen RP, Hening WA, Kohnen R. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord*. 2007;22(SUPPL. 18).
50. Aurora RN, Kristo D a, Bista SR, Rowley J a, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep* [Internet]. 2012;35(8):1039–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3397811&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
51. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(7):621–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521108>
52. Garcia-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* [Internet]. 2014;37(4):635–43. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=24899755>
53. Hermanowicz N, Ellenbogen A, Irving G, Buchfuhrer M, Jaros MJ, Shang G, et al. The Effect of Gabapentin Enacarbil on Pain Associated with Moderate-to-Severe Primary Restless Legs Syndrome in Adults: Pooled Analyses from Three Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs* [Internet]. Springer International Publishing; 2016;30(5):443–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-016-0333-8>

54. Griffin E, Brown JN. Pregabalin for the Treatment of Restless Legs Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2016;50(7):586–91.
55. Chokroverty S. Long-term management issues in restless legs syndrome. *Mov Disord* [Internet]. 2011;26(8):1378–85. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=21538518\&nhttp://sfx.scholarsportal.info/uhn?sid=OVID:medline&cid=pmid:21538518&cid=doi:10.1002/mds.23652&issn=0885-3185&isbn=&volume=26&issue=8&spage=1378&pages=1378-85&date=2011>
56. Nirenberg MJ. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome: Implications for Patient Care. *Drugs Aging* [Internet]. 2013;30(8):587–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40266-013-0090-z>
57. García-Borreguero D. Dopaminergic Augmentation in Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. *Sleep Med Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;10(3):287–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556407X15000557>
58. International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Summary of Recommendations for the Prevention and Treatment of RLS / WED Augmentation: a Combined Task Force of the IRLSSG , EURLSSG and the RLS Foundation. 2015.
59. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, Högl B, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;14(7):675–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945713002116>
60. International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Summary of Recommendations for the long term treatment of RLS/WED. 2015.
61. Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H, Ferini-Strambi L, Högl B, Poewe W, et al. Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: A 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;10(8):710–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70127-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70127-2)
62. Silber MH, Becker PM, Earley C, Garcia-Borreguero D, Ondo WG. Willis-Ekbom Disease Foundation Revised Consensus Statement on the Management of Restless Legs Syndrome. *Mayo Clin Proc* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;88(9):977–86. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619613005594>
63. Zak RS, Walters AS. Dopaminergic Therapy for Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. *Sleep Med Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;10(3):279–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556407X15000478>
64. Wijemanne S, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep Med* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;16(6):678–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945715006474>