

SINDROME DE PIERNAS INQUIETAS: UNA AMENAZA A LA CALIDAD DE VIDA*RESTLESS LEGS SYNDROME: A THREAT TO THE QUALITY OF LIFE***Mauricio Castaño-Cárcamo¹ Franklin Escobar-Córdoba^{2,3} Jorge Rey de Castro^{4,5}****Resumen**

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno relacionado con la necesidad imperiosa de mover las extremidades inferiores, inicia a diferentes horas del día y empeora en la noche. Es aliviado por la actividad y afecta la calidad de vida y del sueño de quienes lo padecen. A pesar de ser un trastorno común a cualquier edad, en adultos tiene una prevalencia de hasta el 10%, es poco diagnosticado por los médicos de primer nivel y especialistas, por lo cual las intervenciones diagnósticas y terapéuticas se ven retrasadas. Lo anterior contribuye a la perpetuación de sus síntomas y empeoramiento de la calidad de vida. Ya que su diagnóstico es netamente clínico, familiarizarse con este trastorno del ciclo sueño vigilia, es fundamental para garantizar un adecuado enfoque y así descartar otras patologías que suelen confundirse con ésta entidad. El SPI posee etiología multifactorial, que abarca desde un componente genético y hereditario, denominándose SPI primario, hasta su asociación con múltiples patologías, conocido como SPI secundario. En cuanto a su tratamiento farmacológico y no farmacológico está orientado al control de los síntomas, ya que su curación no es posible, aunque ocasionalmente esta entidad puede remitir, para luego en meses o años recaer nuevamente.

Palabras clave: Síndrome de las Piernas Inquietas, Trastornos del Inicio y del Mantenimiento del Sueño, Diagnóstico, Terapéutica. (DeCS).

Abstract

Restless legs syndrome is a disorder associated with the imperative need to move the legs, starting at different times of day and it gets worse at night, relieved by activity, affecting the quality of life and sleep who suffers it. Despite being a common disorder at any age, in adults with a prevalence of up to 10%, is not diagnosed by doctors and first level specialists that is why diagnostic and therapeutic interventions get delayed contributing to the perpetuation of symptoms and worsening quality of life. Since its diagnosis is purely clinical, getting familiar with this disorder is essential to ensure proper focus and thus rule out other diseases commonly confused with this one. Restless legs syndrome has a multi-factorial etiology that ranges from a genetic and hereditary, which are called primary restless legs syndrome, to its association with multiple pathologies, known as secondary restless legs syndrome. As for its management, drug therapy and non-drug therapy is aimed at symptom control, as its cure is not possible, although occasionally the condition can refer to later repeat in months or years.

Key words: Restless legs syndrome, Sleep Initiation and Maintenance Disorders, Diagnostic, Therapeutics. (MeSH).

1 Especialidad de Geriatria. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

2 Profesor Asociado de Psiquiatria. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

3 Director Científico Fundación Sueño Vigilia Colombiana. Bogotá, Colombia.

4 Centro de Trastornos Respiratorios del Sueño (CENTRES) - Clínica Anglo Americana. Lima, Perú

5 Profesor de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

Correspondencia: Franklin Escobar-Córdoba. Ciudad Universitaria. Facultad de Medicina. Departamento de Psiquiatria. Oficina 202. Teléfono: +57 1 3165000 Ext. 15117, Fax: +57 1 6036282 Celular: +57 313 892 4676 Bogotá DC. – Colombia. E-mail: feescobar@unal.edu.co

Conflicto de intereses: Ninguno declarado por los autores.

Financiación: Ninguna diferente a los recursos propios de los autores.

Agradecimientos: Ninguno declarado por los autores

Introducción

Existen muchos trastornos relacionados con el sueño. Sin embargo, sólo algunos han cobrado tanta importancia como el síndrome de piernas inquietas (SPI). Aunque las primeras descripciones del SPI se registraron en 1672, Stephen Ek-bom se acredita en gran parte el primer informe moderno del trastorno, con la identificación de ocho pacientes que tenían SPI en 1945⁽¹⁾. Este síndrome también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom se define como una necesidad irresistible de mover generalmente las piernas, para evitar una sensación incómoda o extraña. El movimiento alivia la sensación temporalmente. Los síntomas son a menudo mucho peores en la noche que durante el día. Este trastorno puede ser esencial, generalmente se inicia en la juventud y empeora progresivamente, o puede ser secundario, comenzando más tarde y en la mayoría de los casos, asociado con una condición médica o al consumo de medicamentos. En la actualidad se emplean cuatro criterios clínicos para su diagnóstico:

- 1) una necesidad de mover las extremidades, con o sin sensaciones desagradables
- 2) empeoramiento en reposo
- 3) mejoría con la actividad
- 4) deterioro durante la tarde o noche^(2,3).

Por lo anterior, el diagnóstico del SPI está esencialmente basado en sus síntomas y se realiza mediante la anamnesis. El SPI muestra un fuerte ritmo circadiano, con un patrón ultradiano, evidenciado por un pico de los síntomas entre la medianoche y las tres de la madrugada; como consecuencia de esto, la mayoría de los pacientes se queja de insomnio de conciliación y mala calidad del sueño. Aunque los síntomas del SPI son comunes en la población general, muchos pacientes con SPI permanecen sin ser diagnosticados durante incluso varios años. Una encuesta, encontró que los médicos generales diagnostican correctamente el SPI en menos del 10% de los casos⁽³⁾.

Dado que el diagnóstico del SPI es clínico, el nivel de infradiagnóstico es más pronunciado en los niños y en los ancianos, puesto que son menos capaces de expresar sus quejas en forma detallada y clara, en relación con los adultos⁽⁴⁾. Así, el desconocimiento del SPI conduce a un tratamiento inadecuado, con una tendencia al uso de antidepresivos o neurolépticos para la sedación durante la noche, los cuales pueden agravar los síntomas. El diagnóstico preciso y el tratamiento son esenciales y puede mejorar sustancialmen-

te la calidad de vida y del sueño de la población afectada⁽⁵⁾.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos del SPI han sido limitados por la naturaleza subjetiva de la enfermedad, es decir, la sintomatología acompañante, el no cumplimiento de los criterios diagnósticos e inicio indolente de la enfermedad. Se estima que el SPI tiene una prevalencia de aproximadamente 5%-15% en la población general⁽⁶⁾. Ek-bom, inicialmente estimó una prevalencia del 5% de SPI en la población general⁽⁷⁾. La prevalencia posterior en población general, varía entre 1%-29%^(8,9). Estudios poblacionales sugieren dos fenotipos de la enfermedad. Un grupo de pacientes con aparición de síntomas antes de los 45 años de edad, evolución lentamente progresiva y un patrón familiar⁽¹⁰⁾. Un segundo fenotipo de pacientes sin antecedentes familiares, una edad más tardía de inicio de los síntomas y fuerte relación con el hierro sérico^(10,11). Los síntomas suelen comenzar en la infancia y adolescencia temprana, aproximadamente en el 38% a 45% de los casos antes de los 20 años de edad, según lo informado por sujetos adultos en estudios retrospectivos⁽¹²⁾. Por lo general, los síntomas del SPI son leves en la adultez temprana y progresan con el avance de los años, haciéndose necesario el tratamiento entre los 50 o 60 años de edad⁽¹³⁾. La prevalencia del SPI aumenta en los ancianos. En dos encuestas realizadas en Canadá ésta aumentó del 5% a 9% entre los 18 a 20 años de edad y de 18% a 23% en mayores de 60 años⁽⁸⁾. La mayoría de estudios sugieren que el SPI es hasta dos veces más común en las mujeres que hombres y la prevalencia en las primeras aumenta con el número de partos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. El SPI puede ocurrir en diferentes grupos étnicos y se considera que no existe diferencia entre caucásicos y afroamericanos⁽¹⁷⁾, al parecer existe una prevalencia menor en asiáticos⁽¹⁸⁾.

Este trastorno es comúnmente idiopático, pero se han identificado causas secundarias, como: neuropatía, diabetes mellitus, disfunción renal, estenosis espinal, embarazo, enfermedades reumatológicas, efectos secundarios de antipsicóticos o antieméticos y por deficiencia de hierro o vitaminas.

Síndrome de piernas inquietas primario

La causa del SPI sigue siendo desconocida, sin embargo, se han relacionado al SPI muchas condiciones asociadas con la producción de dopami-

na y su metabolismo, junto con factores genéticos. Los factores genéticos juegan un papel en el desarrollo del SPI primario, en el 40%-60% de los casos, se puede encontrar una historia familiar de SPI aunque a menudo ésta no es reportada inicialmente por el paciente ⁽¹⁹⁾. Hasta la fecha, se vinculan al menos seis genes con asociación familiar, cinco genes como factores de riesgo en estudios de asociación y uno como gen candidato ^(20,21). Estos, ubicados en ocho cromosomas diferentes, incluyen el 12q, 14q, 9p, 20p, 4q, y 17p, tanto en forma autosómica dominante como recesiva ⁽²²⁾. La fisiopatología conocida del SPI primario se atribuye en su mayoría a alteraciones del sistema nervioso central (SNC) y es en este sentido que se ha identificado una desregulación en la homeostasis del hierro en ciertos núcleos cerebrales. Los datos patológicos de autopsia en cerebros de pacientes con SPI muestran una reducción de la tinción de hierro y ferritina, con aumento en la tinción de transferrina, pero con reducción de los receptores de la misma ⁽²³⁾. Los hallazgos observados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con SPI muestran concentraciones de ferritina menores. Los estudios de resonancia nuclear magnética cerebral secuenciada muestran una reducción de las reservas de hierro en el cuerpo estriado y el núcleo rojo ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Así mismo, la ecografía del SNC es capaz de identificar SPI basado en la ecogenicidad del hierro reducida en la sustancia nigra ⁽²⁷⁾. El hierro es necesario para la regulación de proteínas Thy1. Esta molécula de adhesión celular, que está fuertemente expresada en las neuronas dopaminérgicas, se reduce en homogenizados de cerebro en ratones privados de hierro y en cerebros de pacientes con SPI. Thy1 regula la liberación vesicular de monoaminas, incluyendo la dopamina. También estabiliza las sinapsis y suprime el crecimiento dendrítico ⁽²⁸⁾. El número de células dopaminérgicas de la sustancia nigra no se reduce en número, ni hay marcadores asociados a las enfermedades neurodegenerativas como las tau o alfa-sinucleíno-patías ⁽²⁹⁾. En la actualidad, no hay datos que sugieran que los pacientes con SPI familiar o esporádico se encuentren en mayor riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa. En particular, la asociación del SPI con la enfermedad de Parkinson no ha sido establecida. Sólo unos pocos estudios han abordado directamente esta cuestión y tienen limitaciones metodológicas con resultados contradictorios. Pocos estudios han evaluado la frecuencia de

SPI en otras enfermedades neurodegenerativas. En varias enfermedades autosómicas dominantes como las ataxias espinocerebelosas, en particular en la enfermedad de Machado-Joseph, se informa una mayor frecuencia de SPI en relación con la población general. Dos publicaciones anecdóticas han reportado la presencia de dicho síndrome en los pacientes con enfermedad de Huntington y la paraparesia espástica hereditaria. No hay estudios que examinen asociación entre el SPI y otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, la demencia con cuerpos de Lewy, atrofia sistémica múltiple, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal ⁽³⁰⁾.

Síndrome de piernas inquietas secundario

Se halla en pacientes con una condición conocida asociada al SPI. Entre el 2%-6% de la población que sufren de SPI no tienen ningún tipo de patrón genético identificado de alta penetrancia ⁽³¹⁾. Las causas más comunes de SPI secundario incluyen anemia común a todas las edades y particularmente la deficiencia de hierro, la cual se considera como etiología del SPI primario, dada la fisiopatología conocida, aunque también, puede ser causa de SPI secundario. En particular, los donantes de sangre frecuentes pueden desarrollar un SPI ⁽³²⁾. En la insuficiencia renal, con una prevalencia de 20%-57%, especialmente, se da en aquellos pacientes en terapia de reemplazo renal (TRR). En pacientes en diálisis, el SPI se suele presentar acompañado del síndrome de movimientos periódicos de las piernas (SMPP) y además, se ha demostrado cómo estos dos trastornos aumentan la mortalidad en pacientes con TRR ⁽³³⁾. Cabe destacar que los pacientes con trasplante renal exitoso, por lo general experimentan una mejoría dramática del SPI en días o semanas ⁽³⁴⁾. La neuropatía, se encuentra asociada al SPI hasta en un 5%-10%, rango que no difiere del encontrado en la población normal sin neuropatía ⁽³⁵⁾. Las neuropatías más comunes son la diabética y la alcohólica, especialmente en ancianos. Lesiones traumáticas agudas o crónicas, post-infecciosas y tumorales del cordón espinal, también se encuentran relacionadas con el trastorno. En el embarazo y característicamente durante el último trimestre, se ha informado de una prevalencia de hasta 26%, probablemente relacionado a los niveles séricos de hierro durante ese estado ⁽³⁶⁾. La enfermedad de Parkinson presenta una prevalencia de SPI del 20,8%, aun-

que síntomas como la acatisia y distonía, dificultan la discriminación exacta entre los síntomas de ambas enfermedades ⁽³⁷⁾. La asociación del temblor esencial con SPI también resulta positiva ⁽³⁸⁾. Hay algunos estudios que apoyan una asociación del SPI con algunas ataxias genéticas, la fibromialgia y las enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide, con una prevalencia de hasta 25% ^(22,39). Otras condiciones, posiblemente relacionados con el SPI, incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma ⁽⁴⁰⁾. Por último y debido a la gran mortalidad que representan las enfermedades cardiovasculares, Winkelman y cols., realizaron dos análisis separados de grandes bases de datos. Un análisis inicial de 2821 individuos de la cohorte de Wisconsin Sleep observó que la enfermedad cardiovascular fue más frecuentes en personas con SPI en comparación con aquellos que no tienen SPI (OR=2,58, IC95%:1.38-4.84) ⁽⁶⁾. Un estudio más reciente de corte transversal, que incluyó 1559 hombres y 1874 mujeres (edad media de 67,9 años) reclutados en el Sleep Heart Health Study diagnosticados con SPI, encontró un Odds Ratio entre SPI y enfermedad arterial coronaria de 2,22 (IC95%:1.40-3.53) y para enfermedades cardiovasculares de 2,38 (IC95%:1.55-3.65) ⁽⁴¹⁾. Además, la prevalencia de los trastornos mentales, con mayor frecuencia la depresión y los trastornos de ansiedad, se asocian con un incremento de SPI en 1,5-2 veces, en comparación con la población no afectada ⁽⁴²⁾.

No sólo enfermedades sino también varios medicamentos son considerados como precipitantes de la sintomatología propia del SPI. Dentro de estos los de mayor asociación son antihistamínicos, antagonistas de la dopamina, antieméticos, la mirtazapina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina, paroxetina y sertralina, antipsicóticos como haloperidol, quetiapina, olanzapina y risperidona. En la tabla 1 se aprecian los principales diagnósticos diferenciales.

Evaluación y presentación clínica del SPI

El diagnóstico del SPI es clínico. Una historia clínica y examen físico completos, así como los análisis de laboratorio, pueden identificar condiciones con síntomas similares o causas subyacentes del SPI. La historia puede revelar información valiosa, tal como la frecuencia y severidad de los síntomas, los tratamientos anteriores para el SPI, medicamentos empleados, historia fami-

Tabla 1. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL SINDROME DE PIERNAS INQUIETA

Acatisia	Un deseo interno de moverse, más comúnmente asociados con el uso de neurolépticos; deseo de moverse no necesariamente asociada con molestias en las piernas; síntomas no empeoran por la noche
Calambres Nocturnos	Contracciones musculares súbitas involuntarias; endurecimiento palpable de los músculos de la pierna
Neuropatía Periférica	Las etiologías incluyen trauma, la compresión nerviosa, la diabetes, los trastornos nutricionales, infecciones, y otros; generalmente causa trastornos sensoriales; puede o no ser más perceptible en la noche, no suele ser aliviado por la actividad
Enfermedad Vascular Periférica	Consecuencia de la aterosclerosis, dolores tipo calambre que se ven agravados por la actividad y mejora con el reposo; los síntomas no empeoran en la noche

Fuente: autores

liar de SPI y uso de cafeína, alcohol o tabaco. Los análisis de laboratorio no son necesarios para el diagnóstico, pero pueden ayudar a excluir las causas secundarias del SPI. Las pruebas iniciales de laboratorio incluyen pruebas metabólicas de base y nivel bajo de ferritina sérica (<50 µg/L) ⁽⁴³⁾.

La tabla 2 muestra los criterios actuales para el diagnóstico del SPI. La descripción de los síntomas suele ser subjetiva y variar de paciente a paciente, dependiendo del grado de sugestión y del nivel educativo de los mismos. Las sensaciones son siempre desagradables y no siempre dolorosas. Los síntomas del SPI se deben distinguir de la parestesia, neuropatía periférica y artralgias, además de los calambres musculares. Las sensaciones que acompañan al SPI son múltiples y dentro de sus descripciones se cuenta con las siguientes: necesidad imperiosa de moverse o gatear, hormigueo, inquietud, calambres, arrastrarse, tirones, dolorimiento, sensación eléctrica, de tensión, molestias inespecíficas, sensación de quemazón en las piernas y prurito entre otras. Los pacientes suelen negar punzadas, comúnmente encontradas en las neuropatías o atrapamiento nervioso, comunes en el dolor neuropático, el cual puede coexistir con SPI. Además de lo anterior estas sensaciones son referidas como profundas y por debajo de las rodillas ⁽⁴⁴⁾.

Tabla 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS (SPI).

1. Un deseo apremiante para mover las piernas, usualmente asociado con parestesias o disestesias.
2. Inquietud motora que se manifiesta por vueltas en la cama, frote de piernas y deambulación.
3. Síntomas exacerbados o presentes únicamente durante el reposo y aliviados parcial o transitoriamente por la actividad.
4. Síntomas que empeoran al anochecer y a la noche.

Características Asociadas

1. Trastornos del sueño y fatiga diurna.
2. Examen neurológico normal (en pacientes con SPI primario).
3. Movimientos de miembros involuntarios, repetitivos, periódicos, sacudones, durante el sueño o al levantarse y en reposo.
4. Respuesta a terapia dopaminérgica.

Fuente: Modificado de: ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Las velocidades de conducción nerviosa (VCN) y el electromiograma (EMG) se pueden realizar en pacientes sin historia familiar de SPI; presentaciones atípicas como las sensaciones en topografía diferente a los pies o dolor superficial, en los casos con predisposición para la neuropatía, por ejemplo: diabetes o cuando los síntomas físicos y signos son consistentes con la neuropatía periférica. La polisomnografía (PSG) no se emplea sistemáticamente, pero puede ser útil para evaluar la arquitectura del sueño y la presencia de trastornos del sueño concurrentes, como el síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) y el SMPP ⁽⁴⁵⁾. También se puede realizar el test diagnóstico de piernas inquietas denominado test de inmovilización, el cual se practica entre las 22-24 horas justo al momento de acostarse del paciente. La presencia de un SMPP sugiere el diagnóstico de SPI. Alrededor del 80% de las personas con SPI experimentan SMPP, pero menos de la mitad de las personas con SMPP tienen SPI ^(46,47).

La gravedad de los síntomas del SPI y sus efectos en la vida diaria puede ser evaluada utilizando la escala de gravedad propuesta por el International Restless Legs Syndrome Study Group. Se trata de una encuesta de diez preguntas, que se puede utilizar para cuantificar la gravedad del SPI y la respuesta del paciente al tratamiento. Cada respuesta corresponde a un valor numérico de 0-4, que luego se sumarán a las diez preguntas. Una puntuación de 1-10 se considera coherente con SPI leve, 11-20 con SPI moderado, 21-30 con SPI severo y 31-40 con SPI muy grave ⁽⁴⁸⁾.

Calidad de vida y SPI.

La calidad de vida de los pacientes jóvenes y adultos con SPI empeora por la presencia de

malestar psicosocial y por el insomnio de conciliación asociado ⁽⁴⁹⁾. Algunos estudios han mostrado que pacientes con SPI en comparación con sujetos sanos presentan disminución en la calidad del sueño, en las actividades básicas de la vida diaria y en la calidad de la vida, así como un riesgo de dos a cuatro veces más para trastornos depresivos ^(42,50). Por otra parte, en una cohorte de pacientes alemanes y suizos se muestra que un empeoramiento en la severidad del SPI en un periodo de tres años se asoció significativamente con más síntomas depresivos, peor calidad de sueño y menor calidad de vida ⁽⁵¹⁾. Sin embargo, se requieren más estudios para determinar con mayor precisión esta asociación.

Tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas

El tratamiento del SPI involucra tanto aproximaciones farmacológicas como no farmacológicas. A pesar de que múltiples medicamentos han demostrado su eficacia, sólo ofrecen alivio sintomático más que curativo. Por lo tanto, el tratamiento farmacológico sólo se debe iniciar cuando los beneficios superan los posibles efectos adversos. La decisión de tratamiento farmacológico también debe considerar la cronicidad y la evolución progresiva del SPI. El tratamiento del SPI primario es comúnmente farmacológico. Se han desarrollado normas de tratamiento y algoritmos para el abordaje farmacológico ⁽⁵²⁾. En concreto, los agonistas de la dopamina D2 se han convertido en primera línea de tratamiento de esta afección. Según la Academia Americana de Medicina del Sueño (AAMS), la levodopa/carbidopa y la pergolida se consideraban como la primera línea de tratamiento para pacientes con SPI primario ⁽⁵³⁾. Pero luego, el pramipexol y el ropinirol, agonistas de la dopamina, fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del SPI y muchos médicos utilizan estos agentes como de primera línea. Los efectos adversos más comúnmente observados con los antagonistas de la dopamina son las náuseas, la somnolencia y menos común el síndrome de desregulación dopaminérgica. Debido a que el efecto de la levodopa puede desaparecer a principios de la noche (duración de la acción 2-4 horas), las formas de acción más prolongada también pueden ser útiles. Hasta el 70% de los pacientes que toman levodopa desarrollan tolerancia y con ello el aumento de las dosis e incremento de los efectos adversos ⁽⁵⁴⁾.

Es común un efecto de rebote en los síntomas del SPI en la madrugada que se presenta entre el 20%-35% de los pacientes que emplean levodopa⁽⁵⁵⁾. El pramipexol⁽⁵⁶⁾ y el ropinirol⁽⁵⁷⁾, agonistas de la dopamina no derivados del ergot, tienen un inicio de acción más prolongada que la levodopa (90-120 minutos), no son ideales para el uso intermitente una vez los síntomas han comenzado. Estos son los fármacos de elección para el SPI de presentación diaria y no intermitente⁽⁵⁸⁾. El riesgo de desarrollar tolerancia con estos es importante. Estudios recientes han confirmado la eficacia de un parche transdérmico de 24 horas usando la rotigotina, agonista de la dopamina no ergot, para aliviar los síntomas de noche y de día⁽⁵⁹⁾. Los agonistas de la dopamina derivados del ergot como la canergolina, pergolida y bromocriptina se asocian con efectos secundarios poco comunes pero importantes, a saber enfermedad valvular cardíaca y fibrosis retroperitoneal o pleuropulmonar. Por lo tanto, estos fármacos no son de uso común o recomendado para el SPI⁽⁶⁰⁾. Los opioides en ensayos de etiqueta abierta han mostrado resultados consistentes a largo plazo, sin dificultad con la tolerancia, la dependencia o adicción⁽⁶¹⁾. Existen, sin embargo, sólo dos estudios controlados que demuestran su eficacia como fármacos de segunda opción en el tratamiento de este trastorno⁽⁶²⁾. La metadona, un agonista opioide u-específico, usada en pacientes con SPI primario y refractario a agonistas de la dopamina, mostró pocas reacciones adversas y menor tolerancia⁽⁶³⁾. El gabapentin es especialmente útil en las variantes dolorosas de SPI. Un ensayo controlado sugiere que una dosis media de 1300-1800 mg/día son necesarias para aliviar los síntomas, pero algunos pacientes se pueden beneficiar de dosis más pequeñas de 200-600 mg diarios⁽⁶⁴⁾. Además, en la PSG se evidenció una mejoría en la arquitectura del sueño dada por el aumento del tiempo total y la eficiencia de sueño, mejoría del de ondas lentas y disminución de la fase N1^(65,66). En cuanto al tratamiento del SPI secundario, el control adecuado de la patología de base y el uso concomitante de alguno de los anteriores agentes, han demostrado ser una aproximación exitosa.

Algunas medidas no farmacológicas proponen incrementar la actividad física o sensorial, en este último caso, la compresión neumática de las piernas, crea un estímulo que también puede mejorar los síntomas del SPI, pero son a menudo un problema cuando se quiere ir a dormir^(67,68). Un ensayo controlado aleatorizado (ECA) con

una muestra de 23 pacientes demostró mejoría de los síntomas del SPI con un programa de entrenamiento de resistencia y ejercicio aeróbico de la parte inferior del cuerpo en una banda sin fin, tres veces por semana durante 12 semanas. En comparación con los controles, el grupo de ejercicio alcanzó reducciones significativas en la severidad de los síntomas a las seis semanas la que se mantuvo al final de las 12 semanas⁽⁶⁹⁾. Hornyak y cols., publicaron resultados de un ensayo no controlado de terapia conductual para el SPI. En este estudio preliminar, 25 de los participantes que tenían SPI (15 medicados y 10 no medicados) participaron en una sesión de terapia de grupo semanales de 90 minutos durante ocho semanas. La intervención incluyó módulos sobre psicoeducación acerca de los síntomas del SPI y los tratamientos, relajación respiratoria basada en la atención, terapia cognitiva para los trastornos del sueño, reducción del estrés y estrategias de afrontamiento, terapia cognitiva para la depresión, identificación y gestión individual de los desencadenantes de SPI. En general, los participantes reportaron importantes mejoras en las escalas de gravedad subjetivas de SPI y la calidad de vida (incluyendo la satisfacción con el sueño) en el postratamiento y las ganancias se mantuvieron durante un seguimiento de tres meses⁽⁷⁰⁾.

Pronóstico

El SPI tiene un curso variable, pero los síntomas tienden a progresar a medida que avanza la edad. Algunas personas pueden experimentar mejoría espontánea en sus síntomas durante un período pero los síntomas tienden a reaparecer. Como se mencionó, el enfoque terapéutico requiere una aproximación en la que el médico de atención primaria debe estar en capacidad de sospechar el diagnóstico e identificar si se trata de un SPI primario o secundario, para luego remitir al afectado a un centro de sueño. Hay que recordar que la terapéutica está orientada al tratamiento de síntomas y no a la curación. Se debe hacer una evaluación del riesgo-beneficio al elegir un medicamento para el tratamiento de estos pacientes, considerar los riesgos de tolerancia y efectos adversos asociados. El control de las comorbilidades es fundamental sobre todo en aquellos casos de SPI secundario, donde un control apropiado de las patologías relacionadas puede retrasar el uso de agonistas de la dopamina u otros medicamentos.

Tabla 3. MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

MEDICAMENTO	DOSIS DE INICIO	EFECTOS ADVERSOS	COMENTARIOS
Agonistas Dopa no Ergotamínicos			
Pramipexol		Nausea, ortostatismo, somnolencia diurna, tolerancia	Manejo de SPI moderado a severo y de presentación diaria
Ropirinol	0.125 mg 0.25 mg		Rápido inicio de acción con la primera dosis, elección síntomas intermitentes
Levodopa/carbidopa	100/25 mg	Malestar GI, cefalea y tolerancia	
Gabapentin	100 a 300 mg	Sedación y malestar GI	Primera opción en paciente con SPI y dolor neuropático, no usar combinado agonistas Dopa
Opioides	Varía según el opioide	Nauseas, estreñimiento, abuso y dependencia	Estudios limitados de efectividad, uso razonable en pacientes con dolor y SPI refractario a agonistas Dopa
Agonistas Dopa Ergotamínicos			
Canergolina		Los mismos que los no ergotamínicos, riesgo de valvulopatía cardíaca	Indicación para SPI moderado a severo, pergolida retirada del mercado en USA
Pergolida	0.5 mg 0.05 mg		

Fuente: autores.

Referencias

- Ekbohm KA. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand.* 1945;158:1-122.
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders.* 3rd ed. Darien, IL; 2014. 282-3 p.
- 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(3):237-46.
- McCrink L, Allen RP, Wolowacz S, Sherrill B, Connolly M, Kirsch J. Predictors of health-related quality of life in sufferers with restless legs syndrome: a multi-national study. *Sleep Med.* 2007;8(1):73-83.
- Carter KA, Hathaway NE, Lettieri CF. Common sleep disorders in children. *Am Fam Physician.* 2014;89(5):368-77.
- Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med.* 2006;7(7):545-52.
- Ekbohm KA. Restless legs syndrome. *Neurology.* 1960;10(9):868-73.
- Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep.* 1994;17(8):739-43.
- Oboler SK, Prochazka AV, Meyer TJ. Leg symptoms in outpatient veterans. *West J Med.* 1991;155(3):256-9.
- Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med.* 2000;1(1):11-9.
- Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol.* 2004;56(6):803-7.
- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord.* 1997;12(1):61-5.
- 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(1):92-5.
- 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(11):1920-4.
- 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(2):196-202.
- Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Wesström J, Fulda S, et al. When gender matters: restless legs syndrome. Report of the «RLS and wo-

- man» workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Med Rev.* 2012;16(4):297-307.
17. Lee HB, Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Eaton WW, Lyketsos CG. Race and restless legs syndrome symptoms in an adult community sample in east Baltimore. *Sleep Med.* 2006;7(8):642-5.
 18. Ferini-Strambi L, Manconi M. Treatment of restless legs syndrome. *Park Relat Disord.* 2009;15(Suppl 4):S65-70.
 19. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome Clinicoetiologic correlates. *Neurology.* 1996;47(6):1435-41.
 20. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med.* 2007;357(7):639-47.
 21. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet.* 2007;39(8):1000-6.
 22. Winkelmann JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol.* 2006;13(s3):8-14.
 23. Connor JR, Wang XS, Patton SM, Menzies SL, Troncoso JC, Earley CJ, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology.* 2004;62(9):1563-7.
 24. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology.* 2000;54(8):1698-700.
 25. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 2001;56(2):263-5.
 26. Astrakas LG, Konitsiotis S, Margariti P, Tsouli S, Tzarouhi L, Argyropoulou MI. T2 relaxometry and fMRI of the brain in late-onset restless legs syndrome. *Neurology.* 2008;71(12):911-6.
 27. Schmidauer C, Sojer M, Stockner H, Hogel B, Wenning G, Poewe W. Brain parenchyma sonography differentiates RLS patients from normal controls and patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(Suppl 10):S43.
 28. Wang X, Wiesinger J, Beard J, Felt B, Menzies S, Earley C, et al. Thy1 expression in the brain is affected by iron and is decreased in Restless Legs Syndrome. *J Neurol Sci.* 2004;220(1):59-66.
 29. Pittock SJ, Parrett T, Adler CH, Parisi JE, Dickson DW, Ahlskog JE. Neuropathology of primary restless leg syndrome: Absence of specific τ - and α -synuclein pathology. *Mov Disord.* 2004;19(6):695-9.
 30. Iranzo A, Comella CL, Santamaria J, Oertel W. Restless legs syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Mov Disord.* 2007;22(S18):S424-30.
 31. Ondo WG. Restless legs syndrome. *Neurol Clin.* 2009;27(7):779-99.
 32. Ulfberg J, Nyström B. Restless legs syndrome in blood donors. *Sleep Med.* 2004;5(2):115-8.
 33. Malaki M, Mortazavi FS, Moazemi S, Shoaran M. Insomnia and limb pain in hemodialysis patients: what is the share of restless leg syndrome?. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2012;23(1):15-20.
 34. Al-Jahdali H. Prevalence of sleep apnea and excessive day time sleepiness in patients with end-stage renal disease on dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2012;23(2):251-61.
 35. Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 1996;19(5):670-2.
 36. Tunç T, Karadağ YS, Doğulu F, İnan LE. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Mov Disord.* 2007;22(5):627-31.
 37. Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2002;196(1):33-6.
 38. Ondo WG, Lai D. Association between restless legs syndrome and essential tremor. *Mov Disord.* 2006;21(4):515-8.
 39. Salih AM, Gray RE, Mills KR, Webley M. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994;33(1):60-3.
 40. Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med.* 2000;1(3):221-9.
 41. Winkelmann JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology.* 2008;70(1):35-42.
 42. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen H-U, et al. Anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol.* 2005;252(1):67-71.
 43. Bayard M, Avonda T, Wadzinski J. Restless legs syndrome. *Am Fam Physician.* 2008;78(2):235-40.
 44. Yee B, Killick R, Wong K. Restless legs syndrome. *Aust Fam Physician.* 2009;38(5):296-300.
 45. Walters AS, Aldrich MS, Allen R, Ancoli-Israel S, Buchholz D, Chokroverty S, et al. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1995;10(5):634-42.
 46. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Restless Legs Syndrome. Restless legs syndrome: detection and management in primary care. *Am Fam Physician.* 2000;62(1):108-14.
 47. Mathis J. Update on restless legs. *Swiss Med Wkly.* 2005;135(47-48):687-96.
 48. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: a report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-19.
 49. Silva GE, Goodwin JL, Vana KD, Vasquez MM, Wilcox PG, Quan SF. Restless legs syndrome,

sleep, and quality of life among adolescents and young adults. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(7):779-86.

50. Hornyak M. Depressive disorders in restless legs syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2010;24:89-98.

51. Fuhs A, Bentama D, Antkowiak R, Mathis J, Trenkwalder C, Berger K. Effects of Short- and Long-Term Variations in RLS Severity on Perceived Health Status – the COR-Study. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94821.

52. Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, Khawaja IS, Rutks I, Butler M, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(7):496-505.

53. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:916-22.

54. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, 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*. 2012;35(8):1039-62.

55. Guilleminault C, Cetel M, Philip P. Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. *Neurology*. 1993;43(2):445.

56. Ma J-F, Wan Q, Hu X-Y, Sun S-G, Wang W-Z, Zhao Z-X, et al. Efficacy and safety of pramipexole in chinese patients with restless legs syndrome: Results from a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Med*. 2012;13(1):58-63.

57. Giorgi L, Asgharian A, Hunter B. Ropinirole in patients with restless legs syndrome and baseline IRLS total scores \geq 24: efficacy and tolerability in a 26-week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study followed by a 40-week open-label extension. *Clin Ther*. 2013;35(9):1321-36.

58. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchiatti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep*. 2004;27(3):560-83.

59. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, Oertel WH, Garcia-Borreguero D, de Weerd AW, et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):595-604.

60. Danoff SK, Grasso ME, Terry PB, Flynn JA. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. *Chest J*. 2001;120(1):313-6.

61. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord*. 2001;16(6):1105-9.

62. 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(4):327-32.

63. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2005;20(3):345-8.

64. 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(10):1573-9.

65. Merlino G, Serafini A, Young JJ, Robiony F, Gigli GL, Valente M. Gabapentin enacarbil, a gabapentin prodrug for the treatment of the neurological symptoms associated with disorders such as restless legs syndrome. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(1):91-102.

66. Winkelmann JW, Bogan RK, Schmidt MH, Hudson JD, DeRossett SE, Hill-Zabala CE. Randomized polysomnography study of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2011;26(11):2065-72.

67. Lettieri CJ, Eliasson AH. Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: A prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Chest J*. 2009;135(1):74-80.

68. Mortazavi M, Vahdatpour B, Ghasempour A, Taheri D, Shahidi S, Moeinzadeh F, et al. Aerobic exercise improves signs of restless leg syndrome in end stage renal disease patients suffering chronic hemodialysis. *Sci World J*. 2013;2013:628142.

69. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudever F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med*. 2006;19(5):487-93.

70. Hornyak M, Grossmann C, Kohnen R, Schlatterer M, Richter H, Voderholzer U, et al. Cognitive behavioural group therapy to improve patients' strategies for coping with restless legs syndrome: a proof-of-concept trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2008;79(7):823-5.