

# Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas

Laura Lillo Triguero

## Resumen

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno sensitivomotor muy prevalente en la población, pero está infradiagnosticado. En las últimas décadas se ha retomado el interés por su estudio. Su fisiopatología sigue siendo desconocida, pero se ha postulado la existencia de una disminución de las concentraciones de hierro en los ganglios basales que lleva a un estado hiperdopaminérgico secundario con desensibilización de los receptores postsinápticos D2. En la actualización de los criterios diagnósticos cobra mayor importancia la presencia de acatisia frente a las parestesias, y se añade un quinto criterio para excluir diagnósticos alternativos, aumentando así su especificidad. Durante varias décadas, los agonistas dopaminérgicos han constituido la base del tratamiento del SPI; hoy en día, comparten el escenario con los ligandos  $\alpha 2\delta$ , debiéndose seleccionar un grupo u otro en función de los antecedentes del paciente y el perfil de efectos secundarios del fármaco.

**Palabras clave:** Síndrome de piernas inquietas. Enfermedad de Willis-Ekbom. Movimientos periódicos de las piernas. Epidemiología. Tratamiento.

## Abstract

*Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder with high prevalence rates in the general population, but it remains frequently underdiagnosed. Interest in RLS has increased in the last decades. Its pathophysiology remains unclear; brain iron deficiency is thought to secondarily produce a hyperdopaminergic condition with postsynaptic desensitization in D2 receptors. In recently revised diagnostic criteria, akathisia plays a more important role than paresthesias, and a fifth criterion is added to exclude alternative diagnosis, increasing its specificity. Although for several decades dopamine agonists were the first-line treatment for RLS, they currently share this role with  $\alpha 2\delta$  ligands, and the choice of one or another agent should be based on patient comorbidities and the secondary effect profile of each drug. (Kranion. 2014;11:81-92)*

**Corresponding autor:** Laura Lillo Triguero, godot133@yahoo.es

**Key words:** Restless legs syndrome. Willis-Ekbom disease. Periodic leg movements. Epidemiology. Treatment.

## INTRODUCCIÓN

El SPI, también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom, es un trastorno sensitivomotor que se caracteriza por la presencia de sensaciones desagradables en las extremidades, fundamentalmente en las piernas –aunque puede afectar también a los brazos–, que aparecen durante los periodos de inactividad o descanso y se acompañan de una necesidad irrefrenable de mover las piernas, logrando con esta maniobra un alivio al menos temporal de los síntomas. Estos síntomas siguen un ritmo circadiano, de manera que aparecen o empeoran por la tarde y la primera parte de la noche, afectando negativamente a la conciliación y mantenimiento del sueño.

La primera descripción clínica se atribuye a Sir Thomas Willis, en 1685, y fue Ekbom quien en 1945 acuñó el término de «piernas inquietas» y realizó la primera descripción detallada del síndrome. Lugaresi, en 1965, comenzó a utilizar el polisomnograma (PSG) para documentar los movimientos periódicos de las piernas (MPP), que observó en el 87,7% de los pacientes con SPI. En 1997, Montplaisir amplió la definición para incluir los movimientos que ocurren durante la vigilia en reposo y los que afectan a las extremidades superiores. Los denominó movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES) o durante la vigilia (MPEV).

En los últimos años se ha reavivado el interés en la literatura por este trastorno, y se han producido significativos avances en el estudio de su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

## EPIDEMIOLOGÍA Y COMORBILIDADES

El SPI es un trastorno muy prevalente en la población general, aunque con frecuencia permanece infradiagnosticado, bien porque los pacientes no consultan por ello al carecer de conciencia de la enfermedad, bien porque cuando lo hacen, tardan en ser referidos al especialista, atribuyéndose sus síntomas más a la esfera psiquiátrica (ansiedad, estrés...) que a un trastorno neurológico *per se*. La prevalencia del SPI varía en los diferentes estudios dependiendo de la población y los criterios de diagnóstico e inclusión utilizados. Así, según un metaanálisis de los estudios poblacionales en SPI publicados en los últimos años, si se considera el SPI como síntoma aislado, la prevalencia varía entre el 9,4 y el 15%; si se utilizan los criterios internacionales de diagnóstico del SPI, esta prevalencia desciende al 3,9-14,3%; si se añaden criterios de severidad clínica, incluyendo solo aquellos casos clínicamente relevantes, la prevalencia en la población general estimada es del 2,2-7,9%, rango que baja al 1,9-4,6% si además se descartan diagnósticos alternativos<sup>1</sup>.

La prevalencia de SPI aumenta con la edad y es mayor entre las mujeres. Estudios epidemiológicos realizados en otras etnias no caucásicas, asiáticas fundamentalmente, encuentran prevalencias muy inferiores, que oscilan entre el 1 y el 2%<sup>2-4</sup>. Estas diferencias pueden deberse a variaciones interraciales que no serían sorprendentes dada la alta implicación de factores genéticos en este síndrome, pero también pueden relacionarse

con motivos culturales y socioeconómicos que influyen en la identificación de los síntomas por parte de los pacientes y en su capacidad de acceso a los recursos sanitarios.

El SPI es más frecuente en situaciones que favorecen la ferropenia (enfermedad renal, embarazo, donaciones de sangre repetidas, enfermedades reumatológicas...). En estos casos, está indicado realizar la reposición con suplementos orales o intravenosos siempre que las cifras de ferritina sean inferiores a 45 µg/l.

## FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología subyacente al SPI es compleja y solo parcialmente conocida. Cada vez hay más datos que indican la existencia de una disfunción dopaminérgica influenciada por alteraciones en el metabolismo central del hierro y por factores genéticos.

El sistema dopaminérgico A11 parece implicado en la génesis de los síntomas del SPI. Este conecta el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, encargado de regular los ritmos circadianos, proyectando sobre el asta medular dorsal e intermediolateral, jugando así un papel en la modulación sensitiva<sup>5</sup>. La disfunción de esta vía favorecería un estado de hiperexcitabilidad medular, lo que ocasionaría la aparición de los MPP. Por otro lado, el aumento de aferencias musculares a la lámina I –donde se procesan los fenómenos relacionados con el dolor– en ausencia de dopamina o receptores-D2 es insuficientemente inhibido, lo que conlleva la aparición de parestesias percibidas a nivel cortical. En modelos animales con déficit de

**TABLA 1.** Alteraciones dopaminérgicas en modelos animales de ferropenia

Aumento de la actividad de tirosina hidroxilasa en la sustancia negra.
Disminución de receptores D2 en el estriado.
Disminución del DAT en la membrana.
Aumento de la dopamina en la hendidura sináptica, con aumento de la amplitud de las variaciones circadianas.

DAT: transportador de dopamina.

hierro se han encontrado diversas alteraciones en el sistema dopaminérgico<sup>6</sup> (Tabla 1).

En el SPI, al contrario que en la enfermedad de Parkinson, subyace un sustrato hiperdopaminérgico con desensibilización postsináptica cuya compensación se supera en el nadir del ritmo circadiano de la actividad dopaminérgica, durante las últimas horas de la tarde y el inicio de la noche. Al principio, estos síntomas se corrigen con pequeñas dosis externas de dopamina o agonistas, pero a largo plazo se potencia la desensibilización postsináptica, lo que conlleva la aparición de un agravamiento de los síntomas, conocido en el mundo anglosajón como *augmentation* y al que aquí nos referiremos como fenómeno o efecto de aumento o potenciación dopaminérgica (*vide infra*).

La incidencia de SPI es muy alta en los pacientes con enfermedad de Parkinson, hecho que puede estar favorecido por el efecto de aumento que tiene el tratamiento dopaminérgico.

Los estudios epidemiológicos que plantean la posible relación del SPI con el riesgo

de hipertensión o de enfermedad cardiovascular arrojan resultados contradictorios. Algunos autores encuentran un aumento de la incidencia y prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y enfermedad coronaria y cardiovascular en pacientes con SPI con y sin MMP<sup>7</sup>, mientras que otros autores no han hallado ninguna asociación<sup>8</sup>. Recientes modelos fisiopatológicos de SPI postulan la existencia de una hiperactividad simpática que podría explicar el aumento del riesgo de HTA y enfermedad vascular. Se ha sugerido que el aumento de tensión arterial nocturna asociado a los MPP, sin cambios en la tensión a lo largo del día, podría aumentar el perfil de tensión arterial a lo largo de las 24 h, favoreciendo así un estado de hipercoagulabilidad y aumentando el riesgo de formación y ruptura de las placas de ateroma, contribuyendo al aumento del riesgo cardiovascular<sup>9</sup>.

La relación entre migraña y SPI es patente y fisiopatológicamente plausible. Así, en los pacientes con migraña que refieren síntomas dopaminérgicos prodrómicos (bostezo, náuseas, somnolencia...) el riesgo de SPI es cinco veces mayor, lo que sugiere la presencia de una alteración dopaminérgica en ambas entidades<sup>10</sup>. En este sentido, se han comunicado descensos de los depósitos de hierro en sustancia negra de pacientes migrañosos, lo que podría favorecer el desarrollo de SPI<sup>11</sup>.

Ekbom ya describió que las situaciones que provocan ferropenia favorecen la aparición de SPI, como por ejemplo algunas nefropatías y el embarazo. Incluso las cifras de ferritina parecen tener una relación inversa con la intensidad de los síntomas del SPI. Más allá de las cifras de ferritina en

sangre en el SPI, se han descrito alteraciones del metabolismo central del hierro y su paso a través de la barrera hematoencefálica. Así, los valores de hierro y ferritina en LCR se encuentran disminuidos en pacientes con SPI, incluso en presencia de niveles normales en sangre<sup>12</sup>. Estudios de neuroimagen mediante resonancia magnética (RM) también han encontrado concentraciones reducidas de hierro en putamen y sustancia negra<sup>13</sup>.

Hasta el 60% de los pacientes refieren antecedentes familiares de SPI, habiéndose identificado varios polimorfismos que parecen aumentar el riesgo de SPI: BTBD9 en el cromosoma 6, MEIS 1 en el cromosoma 2, MAP2K5 en el cromosoma 15 y PTPRD en el cromosoma 9. Algunos de estos genes se asocian también con la disminución de las cifras de ferritina, mientras que otros participan en el desarrollo neuronal durante la embriogénesis.

## DIAGNÓSTICO

Dada la ausencia de un marcador biológico, el diagnóstico de SPI sigue siendo clínico y se fundamenta en el reconocimiento del cuadro clínico característico. En 1995, el Grupo de Estudio Internacional en Síndrome de Piernas Inquietas (IRLSSG) diseñó y publicó los primeros criterios diagnósticos estandarizados del SPI –posteriormente revisados en 2003–, que han sido la base para desarrollar la investigación clínica y básica en este ámbito. En 2012, este mismo grupo comenzó a actualizar los criterios diagnósticos, intentando aumentar su especificidad mediante la exclusión de diagnósticos diferenciales y

añadiendo especificadores en relación con la duración y severidad de los síntomas; este nuevo consenso de criterios diagnósticos ha sido publicado recientemente<sup>14</sup>. Para establecer el diagnóstico de SPI deben estar presentes los siguientes cinco criterios fundamentales (Tabla 2):

- *Criterio 1. Necesidad de mover las piernas, habitualmente acompañada, aunque no siempre, por sensaciones desagradables en las piernas.*

Respecto a los criterios previos, la actual revisión da mayor valor a la acatisia o necesidad de mover las piernas, que es la característica esencial y suficiente para el diagnóstico de SPI, no así las parestesias o disestesias, que pueden o no estar presentes y no son necesarias ni suficientes de modo aislado para establecer el diagnóstico.

- *Criterio 2. Inicio o empeoramiento de dichos síntomas durante periodos de reposo o inactividad.*

Este criterio permanece inalterado respecto a los criterios previos.

- *Criterio 3. Alivio total o parcial de los síntomas con el movimiento.*

El movimiento alivia o mejora –al menos parcialmente– los síntomas de forma temporal mientras dura la actividad. La respuesta no tiene relación con la intensidad o duración del movimiento, sino más bien con el grado de alerta que esta actividad provoca. En casos de SPI grave puede no lograrse alivio con el movimiento o que el alivio sea mínimo; en estos casos habrá que constatar si en el pasado, cuando los

**TABLA 2.** Criterios diagnósticos de SPI del IRLSSG 2014

**Criterios diagnósticos esenciales (todos deben estar presentes):**

- Necesidad de mover las piernas, habitualmente acompañada –aunque no siempre– por sensaciones desagradables en las piernas.
- Inicio o empeoramiento de dichos síntomas durante periodos de reposo o inactividad.
- Alivio parcial o total de los síntomas con el movimiento.
- Aparición o empeoramiento de los síntomas durante la tarde-noche.
- Estos síntomas no pueden explicarse por otra enfermedad médica (mialgias, estasis venosa, calambres, artritis, edemas, malestar postural, etc.).

**Especificadores del curso clínico:**

- SPI cronicopersistente: sin tratamiento, los síntomas se presentan, de promedio, al menos dos veces a la semana durante el último año.
- SPI intermitente: sin tratamiento, los síntomas se presentan, de promedio, menos de dos veces a la semana durante el último año, con al menos cinco episodios sintomáticos a lo largo de la vida.

**Especificador de relevancia clínica:**

- Los síntomas de SPI repercuten negativamente en la esfera social, laboral, educativa, etc.

síntomas eran moderados, se producía alivio con el movimiento.

- *Criterio 4. Aparición o empeoramiento de los síntomas durante la tarde y la noche.*

Se refiere al ritmo circadiano característico de los síntomas a lo largo de las 24 h, independientemente de la



actividad. Por la mañana, si hay algún síntoma, será leve; estos aparecen o empeoran durante la tarde y las primeras horas de la noche.

– *Criterio 5. Estos síntomas no pueden explicarse por otra enfermedad.*

Los criterios previos aplicados en la práctica clínica resultaban poco específicos, arrojando un importante número de falsos positivos y falsos negativos<sup>15</sup>, por lo que, por primera vez, se introduce este criterio, haciendo hincapié en la necesidad de realizar un correcto diagnóstico diferencial de cuadros que pueden cumplir parcial o totalmente los cuatro criterios previos (calambres, malestar postural, edemas, artritis, insuficiencia venosa periférica...).

Se añaden además *especificadores del curso clínico*, dado que es frecuente encontrar en la práctica diaria pacientes con síntomas de SPI, pero no a diario, e incluso de modo intermitente a lo largo de la vida. Se diferencian así dos grupos de pacientes: aquellos con SPI crónico y aquellos con SPI intermitente, lo cual facilita la caracterización de las muestras de cara al desarrollo de futuros estudios clínicos e intervenciones terapéuticas.

Finalmente, se incide en la repercusión de los síntomas en todas las esferas de la vida diaria. En este sentido, a pesar de que el SPI provoca dificultades en la conciliación del sueño y en su mantenimiento, los pacientes no suelen presentar una excesiva somnolencia diurna, presentando puntuaciones en el límite alto de la escala somnolencia de Epworth dentro del rango normal.

Los MPP son movimientos en flexión dorsal de dedos y pie que aparecen con cierta ritmicidad durante el sueño, pudiendo detectarse también en la vigilia durante los periodos sintomáticos (MPEV). Se registran con electrodos de superficie sobre los tibiales anteriores y aparecen como descargas de actividad electromiográfica con una duración de 0,5-5 s (10 s en vigilia), separadas entre sí por 5-90 s, que aparecen en salvas de cuatro o más movimientos. Son más frecuentes durante el sueño superficial y en la primera mitad de la noche. Pueden ir precedidos o seguidos de microdespertares, por lo que se consideraba que eran el motivo de la fragmentación del sueño. Esto se ha puesto en duda tras la aparición de un estudio en que se compara el efecto sobre los despertares y los MPP de pramipexol *versus* clonazepam<sup>16</sup>. El primero suprime los MPP sin modificar la inestabilidad del electroencefalograma (EEG) y los despertares, mientras que el segundo, al contrario, estabiliza el EEG sin afectar a los MPP. Esto orienta hacia la idea de que los despertares y los MPP pueden ser fenómenos independientes, abriendo la puerta para nuevos estudios en este sentido.

No es necesario realizar un PSG para el diagnóstico del SPI, pero puede ser de ayuda en los casos dudosos, así como para la caracterización y cuantificación de los MPP. Para ello, se utiliza el índice de MPP, definido como el número de MPP por hora de sueño. Se considera patológico si este índice es superior a 15 por hora. Sin embargo, un índice elevado de MPP no es específico del SPI, ya que puede presentarse en otras

**TABLA 3.** Fármacos utilizados en el tratamiento del SPI y sus niveles de recomendación

Fármaco	Dosis	Eficacia a corto plazo	Eficacia a largo plazo
Pramipexol	0,25-0,75 mg	++ Nivel A	++ Nivel B a 1 año
Ropirinol	2-3 mg	++ Nivel A	++ Nivel B a 1 año
Rotigotina	1-3 mg	++ Nivel A	++ Nivel B a 5 años
Levodopa	200 mg	++ Nivel B	Alto riesgo de efecto de aumento
Gabapentina enacarbil	1.200 mg	++ Nivel A	Nivel B a 1 año
Gabapentina	300-2.400 mg	++ Nivel A	No hay datos
Pregabalina	150-450 mg	++ Nivel A	Nivel A a 1 año
Tramadol	100 mg	Probablemente eficaz	No hay datos
Hierro intravenoso	500 mg/día, 5 días	Probablemente eficaz	No hay datos

enfermedades (síndrome de apnea obstructiva del sueño [SAOS], narcolepsia, trastorno de conducta en sueño REM...) e incluso en individuos sanos, sobre todo por encima de 65 años.

El test de inmovilización sugerida y su variante, el test de inmovilización sugerida múltiple (MSIT), intentan objetivar los síntomas sensitivos y motores durante la vigilia. Este último consiste en registrar la actividad electromiográfica (EMG) sobre los tibiales anteriores en cuatro pruebas programadas durante la tarde (16:00, 18:00, 20:00 y 22:00 h), con 1 h de duración en cada momento. Se instruye al paciente para que permanezca reclinado en la cama con las piernas estiradas y señale, en una escala analógica de 0-10, la intensidad de los síntomas cuando aparezcan, permitiéndole mover las piernas si esto logra aliviar los síntomas. Consigue una sensibilidad y especificidad

del 100%, y tiene la ventaja de no precisar un PSG posterior. Su principal utilidad actual son los estudios de investigación clínica.

## TRATAMIENTO

En los últimos años, el número de ensayos de fármacos para el tratamiento del SPI va en aumento. El IRLSSG ha realizado una revisión de los mismos, desarrollando con esta información una guía de consenso para el tratamiento a largo plazo de este síndrome<sup>17</sup> (Tabla 3).

Muchos de estos estudios son de corta duración, por lo que pueden demostrar eficacia en el tratamiento de los síntomas, pero no aportan información sobre las complicaciones que frecuentemente surgen en la práctica clínica durante el tratamiento a largo plazo, como el efecto de aumento, la pérdida de eficacia del tratamiento o

la aparición de efectos secundarios como el trastorno del control de impulsos.

## Agonistas dopaminérgicos y levodopa

Los agonistas dopaminérgicos pramipexol y ropirinol fueron los primeros tratamientos aprobados para su uso en el SPI, y han constituido la primera línea terapéutica desde entonces. Posteriormente, se aprobó el agonista de liberación prolongada rotigotina.

Pramipexol ha demostrado su eficacia en el tratamiento a corto plazo, durante seis meses, con un nivel A de evidencia en dosis de 0,25-0,75 mg, en toma única nocturna. Mantiene esta eficacia durante un año, con un nivel B de evidencia. Probablemente también sea eficaz en el tratamiento a largo plazo (hasta 10 años) en el 10-40% de los pacientes que lo toleran y no sufren efecto de aumento o pérdida de eficacia.

Ropirinol en dosis de 2-3 mg es eficaz, con un nivel A de evidencia en el tratamiento a corto plazo (seis meses), y probablemente sea eficaz (nivel B) durante un año. No hay evidencia suficiente para realizar una recomendación para el tratamiento a largo plazo.

Rotigotina en dosis de 1-3 mg es eficaz (nivel A) para el tratamiento a corto plazo (seis meses). Probablemente, también sea eficaz a largo plazo (hasta cinco años) en aproximadamente el 43% de los pacientes que lo toleran y no experimentan efecto de aumento o pérdida de eficacia. Dada la liberación prolongada de la formulación comercial de rotigotina actualmente disponible, parece que la probabilidad de efecto de

aumento es menor que con los agonistas de vida media corta. Sin embargo, esto se debe a que su acción prolongada a lo largo de las 24 h enmascara los síntomas que aparecen durante el día, no a que el riesgo de aumento de rotigotina sea intrínsecamente menor.

Levodopa/carbidopa y levodopa/benserazida son eficaces en el SPI, hasta los dos años, en el 24-40% de los pacientes que toleran el tratamiento y no sufren efecto de aumento o pérdida de eficacia. Dado el alto riesgo de efecto de aumento, no se recomienda utilizar dosis mayores de 200 mg de levodopa al día. En la actualidad, la levodopa se usa como test diagnóstico y, puntualmente, en casos de SPI intermitente.

## Ligandos $\alpha 2\delta$

Se han realizado numerosos estudios para validar el uso de estos agentes en el tratamiento del SPI.

Gabapentina en formulación de liberación prolongada, gabapentina enacarbil, ha demostrado eficacia (nivel B) en el tratamiento a un año, en dosis de 1.200 mg/día. Gabapentina de acción corta en dosis de 300-2400 mg/día ha mostrado eficacia en estudios de clase IV en series muy cortas, por lo que el IRLSSG considera que es eficaz en el tratamiento a corto plazo, pero no hay evidencia suficiente para recomendar su uso en el tratamiento a largo plazo del SPI.

Pregabalina en dosis de 150-450 mg/día ha mostrado eficacia con un nivel A de evidencia en el tratamiento del SPI a lo largo de un año. Un estudio que comparaba la eficacia de pregabalina 300 mg/día *versus*



pramipexol 0,25 o 0,50 mg/día mostró la superioridad de pregabalina en el tratamiento a un año, aunque en el brazo de pregabalina hubo más abandonos por la aparición de efectos secundarios.

## Otros neuromoduladores

Hay publicada una serie de casos tratados con lamotrigina a una dosis media de 360 mg/día, con mejoría subjetiva de los síntomas de SPI. Por otro lado, hay casos aislados comunicados con una respuesta positiva a levitiracetam 1.000 mg/día, reportando además mejoría en algunos parámetros del sueño (reducción de la latencia, aumento de la eficiencia y menor somnolencia diurna). El IRLSSG concluye que no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de estos fármacos.

## Benzodiacepinas

Un estudio de clase III con clonazepam en dosis de 0,9-1,35 mg mostró mejoría de los síntomas de SPI, por lo que el IRLSSG considera que este tratamiento sea probablemente eficaz.

## Opioides

La eficacia de tramadol en dosis de 100 mg/día se evaluó en un estudio en clase IV. Los pacientes comunicaron mejorías subjetivas, pero este estudio es insuficiente para hacer una recomendación al respecto. Además, se han descrito casos de fenómeno de aumento con este fármaco, el único agente no dopaminérgico en que esta complicación está documentada.

## Hierro

Los pacientes con niveles de ferritina inferiores a 45 µg/l se benefician del aporte de suplementos de hierro, aunque con frecuencia necesitan también tratamiento con agentes dopaminérgicos. Que los pacientes con ferritinemia normal se benefician en la misma medida del aporte de hierro no es tan claro. La eficacia de los suplementos orales o intravenosos de hierro en el tratamiento del SPI se ha evaluado en pequeños estudios de clase I, mostrando una probable eficacia en el tratamiento a corto plazo.

## Estrategias terapéuticas y complicaciones del tratamiento

Los agonistas dopaminérgicos han sido, hasta hace poco, la base del tratamiento del SPI. Sin embargo, en la actualidad, los neuromoduladores ligandos  $\alpha 2\delta$  también se consideran como primera línea de tratamiento. En consecuencia, la elección del fármaco para el tratamiento inicial entre un grupo u otro se realizará de modo individualizado. En pacientes con síntomas graves, exceso de peso, riesgo de caídas, antecedentes de depresión o deterioro cognitivo es preferible utilizar un agonista dopaminérgico, mientras que en pacientes con ansiedad comórbida, dolor, trastornos graves de sueño o trastorno del control de impulsos se prefieren los ligandos  $\alpha 2\delta$ . La terapia combinada es otra opción en aquellos casos con falta de respuesta a la monoterapia, pudiendo utilizarse también derivados opioides en dichas combinaciones si hay falta de respuesta a otros tratamientos.

El fenómeno de aumento o potenciación dopaminérgica se refiere al empeoramiento de la intensidad de los síntomas del SPI, frecuentemente asociado con un adelanto de su aparición a las primeras horas de la tarde e incluso con su extensión a las extremidades superiores. Su aparición está descrita con todos los agentes dopaminérgicos y con tramadol. Para minimizar su riesgo de aparición, debe buscarse siempre la dosis mínima eficaz según las recomendaciones establecidas (Tabla 3). Una vez está presente, hay que descartar la ferropenia, tratando con suplementos orales los niveles de ferritina inferiores a 45 µg/l. Para su manejo, se puede asociar una segunda dosis del mismo agente dopaminérgico administrada durante la tarde, antes del inicio esperado de los síntomas, disminuyendo si es posible la dosis nocturna. Otras opciones son la combinación o sustitución por un fármaco de otra familia o el cambio a un agonista con formulación de liberación prolongada.

Otra complicación frecuente a largo plazo del SPI es la pérdida de eficacia del tratamiento. Se diferencia del fenómeno de aumento en que los síntomas no son más intensos que al inicio del tratamiento, ni se adelantan en el tiempo ni se extienden a otras áreas del cuerpo, sino que el paciente deja de responder tras un periodo variable de respuesta adecuada. Su manejo consiste en descartar la ferropenia y tratarla si está presente, así como combinar fármacos o cambiar de monoterapia a un fármaco de otro grupo.

## CONCLUSIONES

El SPI es un trastorno sensitivomotor muy prevalente en la población general, aunque continúa infradiagnosticado. En las últimas décadas, se ha retomado el interés por el SPI-MPP, produciéndose importantes avances en los conocimientos de su fisiopatología y estandarizándose sus criterios diagnósticos.

Se postula que una disminución de las concentraciones de hierro en la sustancia negra y el putamen lleva a un estado hiperdopaminérgico secundario con desensibilización de los receptores postsinápticos y pérdida de la inhibición sobre las vías descendentes medulares, con la consecuente hiperexcitabilidad medular y la aparición de los síntomas característicos.

En la reciente actualización de los criterios diagnósticos, cobra mayor importancia la presencia de acatisia frente a las parestias, que no son imprescindibles; el resto de criterios permanecen inalterados. Se hace también hincapié en la necesidad de descartar diagnósticos alternativos que pueden simular un SPI y en la estratificación de los pacientes por frecuencia de síntomas y grado de afectación de su vida diaria.

Los agonistas dopaminérgicos han constituido la base del tratamiento del SPI, pero, tras la demostración de la utilidad de los neuromoduladores ligandos  $\alpha 2\delta$  en este síndrome, ambos grupos constituyen su primera línea de tratamiento. La elección de uno u otro grupo dependerá de los antecedentes del paciente, sus comorbilidades y el perfil de efectos secundarios.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Rosa Peraita-Adrados, por revisar y corregir el presente artículo, así como por introducirme en el apasionante mundo de los trastornos de la vigilia y el sueño.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ohayon M, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of Restless Legs Syndrome: A Synthesis of the Literature. *Sleep Med Rev.* 2012;16(4):283-95.
2. Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y, Nakashima K. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord.* 2008;23(16):2363-9.
3. Chen NH, Chuang LP, Yang CT, et al. The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64(2):170-8.
4. Cho SJ, Hong JP, Hahm BJ, et al. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders. *Sleep.* 2009;32(8):1069-76.
5. Trenkwalder C, Paulus W. Why do restless legs occur at rest? Pathophysiology of neuronal structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2).* *Clin Neurophysiol.* 2004;115(9):1975-88.
6. Connor JR, Wang XS, Allen RP, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain.* 2009;132(Pt 9):2403-12.
7. Ferini-Strambi L, Walters AS, Sica D. The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol.* 2014;261(6):1051-68.
8. Winter AC, Schurks M, Glynn RJ, et al. Restless legs syndrome and risk of incident cardiovascular disease in women and men: prospective cohort study. *BMJ Open.* 2012;2(2):e000866.
9. Winkelman 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.
10. Cologno D, Ciccarelli G, Petretta V, d'Onofrio F, Bussone G. High prevalence of dopaminergic premonitory symptoms in migraine patients with restless legs syndrome: a pathogenic link? *Neurol Sci.* 2008;29 Suppl 1:S166-8.
11. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache.* 2001;41(7):629-37.
12. 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.
13. Allen RP, Barker PB, Wehr F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 2001;56(2):263-5.
14. Allen RP, Picchietti DL, García Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860-73.
15. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med.* 2009;10(9):976-81.
16. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, et al. Dissociation of periodic leg movements from arousals in restless legs syndrome. *Ann Neurol.* 2012;71(6):834-44.
17. García-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, 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.* 2013;14(7):675-84.

