



## Revisión

# Síndrome de piernas inquietas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento

Federico Castillo-Álvarez\* y María Eugenia Marzo-Sola

Servicio de Neurología, Hospital Universitario San Pedro, Logroño, La Rioja, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 12 de marzo de 2024

Aceptado el 28 de mayo de 2024

On-line el 28 de agosto de 2024

### Palabras clave:

Síndrome de piernas inquietas  
Agonista dopaminérgico  
Dopamina  
Aumento  
Gabapentina  
Pregabalina

### Keywords:

Restless legs syndrome  
Dopamine  
Dopamine agonist  
Augmentation  
Gabapentin  
Pregabalin

## R E S U M E N

El síndrome de piernas inquietas es el trastorno del movimiento durante el sueño más prevalente, afectando al 5-10% de la población. Se caracteriza por una necesidad imperiosa de moverse que aparece o se exacerba durante el reposo, principalmente en extremidades inferiores, que se presenta por la tarde o noche y desaparece o mejora con el movimiento. Genera un gran impacto sobre la calidad del sueño, estado de ánimo, y finalmente a la calidad de vida.

Su fisiopatología implica la confluencia de factores genéticos, ambientales y comorbilidades que generan alteraciones del hierro cerebral que condiciona una disfunción del tono dopaminérgico, así como del glutamato y adenosina.

Su tratamiento se basa en la suplementación con hierro y tratamiento sintomático, clásicamente basado en fármacos dopaminérgicos, cuyo uso a largo plazo puede producir un agravamiento de los síntomas que lo ha relegado a una segunda línea tras los ligandos  $\alpha 2\delta$  de canales de calcio.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

## Restless legs syndrome. Pathophysiology, diagnosis and treatment

### A B S T R A C T

Restless legs syndrome is the most prevalent sleep-related movement disorder, affecting 5-10% of the population, characterized by an urge to move that appears during rest or is exacerbated by rest, primarily in the lower extremities, that occurs in the evening or night and that disappears during movement or is improved by movement. Restless legs syndrome significantly impacts sleep, mood, and quality of life.

Its pathophysiology involves a complex interplay of genetic and environmental factors, as well as comorbidities, leading to alterations in brain iron resulting in dysfunction in dopaminergic, adenosine, and glutamatergic pathways.

Treatment typically includes iron supplementation and symptomatic therapy, traditionally utilizing dopamine agonists. However, their long-term use may exacerbate symptoms, relegating them to second-line treatment after ligands  $\alpha 2\delta$  of calcium channels.

© 2024 Elsevier España,

S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## Síndrome de piernas inquietas

### Introducción

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno sensitivo motor caracterizado por sensaciones desagradables en extremidades inferiores (menos frecuente en las superiores) y urgencia de moverse que aparece o se exacerba durante el reposo, que típicamente ocurre por la tarde o la noche y que desaparece o mejora con

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fcastilloa@riojasalud.es (F. Castillo-Álvarez).

el movimiento<sup>1,2</sup>. Se puede hablar de un curso crónico, con presentación clínica durante más de dos días a la semana el último año, o intermitente si la frecuencia es menor<sup>3</sup>.

Se trata de un trastorno frecuente, con una prevalencia del 5-10%<sup>4</sup> de la población, de predominio femenino (2:1), que parece en relación con su aumento de prevalencia asociada al embarazo, puesto que en mujeres nulíparas es similar a la presentada en hombres<sup>5,6</sup>.

El SPI se puede presentar de forma secundaria a múltiples enfermedades, pero la mayoría de las veces se presenta de forma primaria, si bien son múltiples las situaciones que se pueden considerar factor de riesgo de presentación o causa primaria de la enfermedad, como son el embarazo, deficiencia de hierro, enfermedad renal con uremia, neuropatías, radiculopatías, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y otros trastornos neurológicos como esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson. Tiene una gran asociación con los movimientos periódicos de las piernas (MPP o PLMS de su acrónimo en inglés), que están presentes hasta en un 80% de los pacientes con SPI, tanto que su ausencia puede hacer dudar del diagnóstico<sup>1,7</sup>.

Presenta una fisiopatología compleja que implica al hierro, la glutamina, la adenosina y a la dopamina. Este último neurotransmisor condiciona el patrón temporal del SPI, en relación con el ritmo circadiano de producción de dopamina (con disminución en la tarde-noche) en contexto de una respuesta compensatoria a un estado hiperdopaminérgico a través de la disminución de los receptores postsinápticos de dopamina D2 debida a un tono general hiperdopaminérgico<sup>8</sup>. Esta fisiopatología condiciona el tratamiento de elección puesto que el uso de agonistas dopaminérgicos, siendo inicialmente muy efectivo, puede terminar derivando en un empeoramiento paradójico del curso clínico de la enfermedad, al aumentar el estado hiperdopaminérgico, en lo que se conoce como fenómeno de la potenciación, fenómeno de aumento o *augmentation*, que lleva a que no deba ocupar la primera línea de tratamiento<sup>8</sup>.

Los síntomas varían considerablemente de unos pacientes a otros y con ello su impacto clínico, pero se considera la cuarta causa de insomnio y puede generar un empeoramiento significativo en la calidad de vida y en el estado de ánimo<sup>1,9</sup> e incluso se ha mostrado su relación con un aumento del riesgo cardiovascular, especialmente en aquellos pacientes que muestran MPP<sup>10</sup>.

### Fisiopatología

El SPI tiene una fisiopatología compleja en la que se produce una interacción entre factores genéticos predisponentes, factores

ambientales y comorbilidades que desembocan en su expresión clínica<sup>1</sup>.

Esta interacción de la genética con otros factores necesarios queda demostrada por la alta frecuencia de antecedentes familiares, así como la concordancia entre gemelos monocigóticos, cercana al 50%, importante, pero no definitiva<sup>4,11</sup>. No se puede implicar un único gen causal, sino que los estudios (*Genome-wide association study* o estudio de asociación del genoma completo) muestran una asociación con diversos polimorfismos que afectan a diversos genes, como *MEIS1* (principal factor genético de riesgo implicado, OR 1,92), *BTBD9* y *PTPRD*<sup>8,12,13</sup>, *MAP2K5/SKOR1*, *TOX3/BC034767* y una región intrónica en el cromosoma 2 (rs6747972)<sup>4</sup>. Esta asociación respalda un vínculo entre el SPI y la neurogénesis, los cambios en la formación de circuitos neuronales, la sinaptogénesis y la guía axonal, apuntando a que se trata de un trastorno del desarrollo neurológico<sup>13</sup>. En muchos casos el tipo de herencia podría corresponder a un patrón autosómico dominante con fenómeno de anticipación, presentándose antes y de forma más grave con cada generación<sup>12</sup>.

Las bases fisiopatológicas del SPI no están totalmente aclaradas, pero hay una implicación del metabolismo del hierro cerebral que explica que en las personas con SPI se puede observar una mayor prevalencia de déficit de hierro y que la prevalencia de SPI en pacientes con anemia ferropénica sea 6 veces mayor que en la población general<sup>8</sup>, pero en otras ocasiones el hierro sistémico es normal. Clásicamente se ha sugerido una disminución de hierro a nivel central que no ha llegado a demostrarse, encontrándose incluso aumento de los depósitos de hierro en el caudado, putamen y núcleo rojo, lo que sugiere que el mecanismo subyacente pueda estar en relación con una alteración en la movilización o la homeostasis del hierro<sup>14</sup>. Estos cambios posteriormente conducirían a una regulación a la baja de la adenosina y un aumento del tono dopaminérgico y glutamatergico<sup>8</sup> (fig. 1) finalmente responsables de la sintomatología.

El tono hiperdopaminérgico es el generador de la necesidad de movimiento, por implicación de circuitos límbicos y sensitivo motores, y los MPP a nivel del núcleo rojo y del tronco encéfalo<sup>8</sup>. Por otra parte el aumento de manera continua de la dopamina genera un fenómeno adaptativo compensatorio que consiste en la reducción de los receptores D2 postsinápticos del neurotransmisor. En este contexto de regulación de respuesta dopaminérgica a la baja, el propio ritmo circadiano de producción de dopamina, con un descenso al final del día, se traduce en un déficit de respuesta dopaminérgica que sigue el mismo patrón y genera la aparición/empeoramiento sintomático típicamente vespertino o nocturno. Esto explica que el uso de fármacos agonistas dopami-

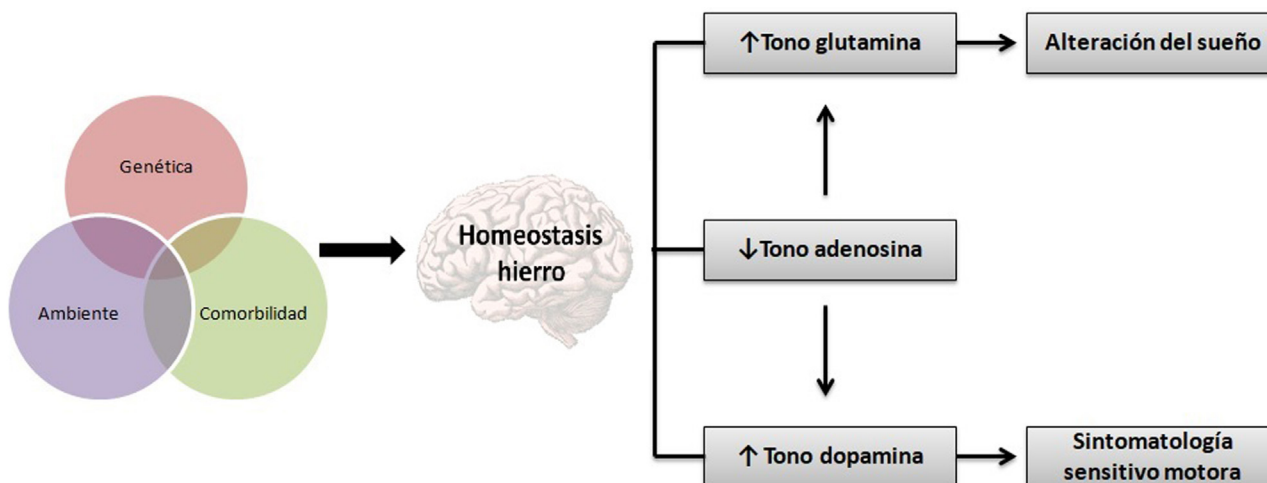


Figura 1. Fisiopatología del síndrome de piernas inquietas.

nérgicos en la tarde noche pueden ser un tratamiento efectivo inicial que compense la falta de dopamina nocturna, pero a largo plazo, al aumentar el tono hiperdopaminérgico, producen el fenómeno denominado potenciación o aumento (*augmentation*) que genera un empeoramiento paradójico de la sintomatología. Este ritmo circadiano se puede perder con la edad o con la evolución del cuadro apareciendo los síntomas del SPI a horas diferentes de las habituales<sup>8,9</sup>.

Otros neurotransmisores que parecen implicados en el SPI son el glutamato y la adenosina. El estado hiperglutamatérgico parece estar implicado en la fragmentación del sueño y el estado hipoadenosinérgico condiciona un aumento de glutamato y de dopamina por interacción con sus receptores, lo que proporcionaría el vínculo para la sintomatología sensitivo motora y la fragmentación del sueño<sup>8,15</sup>.

A este mecanismo se asocian muchas situaciones/comorbilidades que se han mostrado como factor de riesgo de desarrollar SPI, llegándose a plantear el uso de término de SPI sintomático o secundario. Entre estas, cabe destacar el embarazo donde la prevalencia se ha cifrado en un 21% en un metaanálisis que incluye más de 50.000 embarazadas, más frecuentemente en el tercer trimestre, donde se puede presentar un comienzo de la enfermedad o un empeoramiento de los síntomas en pacientes ya diagnosticadas. Además aquellas pacientes que presentaron SPI durante un embarazo tienen mayor riesgo de que se presente en embarazos posteriores. A la ferropenia característica de este periodo, se suman factores hormonales, produciéndose un aumento de los niveles de estradiol que inhibe la producción y liberación de dopamina y de progesterona que puede aumentar la excitabilidad neuronal, alcanzando un pico en el tercer trimestre coincidiendo con el trimestre de mayor afectación del SPI<sup>6,16,17</sup>.

En relación con la propia fisiopatología de la enfermedad, cualquier otra causa de ferropenia, nutricional o en relación con comorbilidades que afecten al metabolismo de hierro, puede implicarse en el SPI. Este hecho ocurre especialmente en pacientes que presentan enfermedad renal avanzada, donde al déficit de hierro se asocia a uremia<sup>4,7</sup> y a menudo a necesidad de diálisis, tratamiento que se asocia a pérdida de ferritina, cambios en el fosfato y niveles de hormona paratiroidea, que se traducen en una elevación de la prevalencia de SPI entre pacientes dializados, cifrándose en un reciente metaanálisis en un 27,2%<sup>18</sup>.

También son factores de riesgo de desarrollar SPI aquellos procesos que obligan al uso terapéutico de fármacos dopaminérgicos que pueden generar un aumento del tono dopaminérgico, como la enfermedad de Parkinson, especialmente aquellos pacientes que además presentan una disminución en los niveles de ferritina<sup>7,8,19</sup>.

Otras enfermedades asociadas a SPI por múltiples mecanismos son neuropatías, radiculopatías, enfermedades cardiovasculares, reumatológicas, vasculares, diabetes mellitus y otros trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, migrañas o ataxias<sup>4,7</sup>.

Por último, pero no menos importante, hay muchas sustancias que se han relacionado con la aparición o agravamiento del SPI, destacando el consumo de cafeína, nicotina y alcohol o determinados fármacos que subyacen a un inicio o un empeoramiento del SPI iatrogénico como antidopaminérgicos (neurolepticos y antieméticos) y antidepressivos (el que menos bupropión), antihistamínicos de acción central o litio (tabla 1)<sup>7,17,20–22</sup>.

Diagnóstico

El diagnóstico del SPI es clínico y se basa en su sospecha y la aplicación de unos criterios diagnósticos que obligan a descartar otras enfermedades responsables de la sintomatología, no existiendo ninguna prueba complementaria definitiva.

**Tabla 1**  
Fármacos que pueden contribuir al desarrollo/exacerbación del síndrome de las piernas inquietas

|                           |                                      |
|---------------------------|--------------------------------------|
| Agentes procinéticos      | Antiepilépticos                      |
| • Metoclopramida          | • Fenitoína                          |
| • Cinaricina              | • Zonisamida                         |
| • Cimetidina              | • Topiramato                         |
| Antidepressivos           | Dopaminérgicos                       |
| • Tricíclicos             | • L-dopa/carbidopa                   |
| • ISRS e ISRN             | • Pergolida                          |
| Otros                     | Antipsicóticos                       |
| • Litio                   | • Especialmente los atípicos         |
| • Cafeína                 | Antihistamínicos                     |
| • Oxibato de sodio        | • Especialmente H1 de acción central |
| • Levotiroxina            |                                      |
| • Bisoprolol              |                                      |
| • Tramadol                |                                      |
| • Levosulpirida/sulpirida |                                      |

ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.  
Fuente: citas<sup>7,17,20–22</sup>.

**Tabla 2**  
Criterios diagnósticos del síndrome de piernas inquietas del *International Restless Legs Syndrome Study Group*

|                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Criterios esenciales (los 5 criterios deben estar presentes)                                                                                                            |
| 1 Necesidad de mover las piernas, acompañada o no de presencia de una sensación desagradable en los miembros inferiores                                                 |
| 2 Necesidad de mover las piernas y sensaciones asociadas que comienzan o empeoran durante el reposo o situación de inactividad (sentado, tumbado)                       |
| 3 Necesidad de mover las piernas y sensaciones asociadas que se alivian parcial o totalmente con el movimiento (estiramiento, andar)                                    |
| 4 Necesidad de mover las piernas y sensaciones asociadas, durante el reposo o inactividad, que se dan predominantemente a última hora del día (tarde/noche)             |
| 5 Los síntomas descritos no ocurren como consecuencia exclusiva de otras condiciones médicas o alteraciones conductuales                                                |
| Especificadores de curso clínico:                                                                                                                                       |
| a. Crónico-persistente: los síntomas, sin tratamiento, se presentan de media al menos 2 veces por semana durante el año previo                                          |
| b. Intermitente: los síntomas, sin tratamiento, se presentan con una media inferior a 2 veces por semana durante el año previo, con al menos cinco episodios en la vida |

Fuente: Pérez-Carbonell et al.<sup>4</sup> y Allen et al.<sup>24</sup>.

Una sola pregunta: “*When you try to relax in the evening or sleep at night, do you ever have unpleasant, restless feelings in your legs that can be relieved by walking or movement?*” ha demostrado un 100% de sensibilidad y un 96,8% de especificidad para el diagnóstico del SPI<sup>23</sup>. Se propone esta traducción al castellano, “Cuando intenta relajarse o dormir por la noche, ¿alguna vez tiene sensaciones desagradables e inquietud en las piernas que pueden aliviarse al caminar o moverse?”, si bien se debe tener en cuenta que esta traducción no se ha validado a nuestro idioma, por lo que a pesar de su potencial utilidad, para el diagnóstico hay que recurrir al cumplimiento de los 5 criterios establecidos por el *International Restless Legs Syndrome Study Group* (tabla 2)<sup>4,24</sup>. También cabe mencionar que hay escalas de gravedad que pueden usarse para seguimiento y valorar respuesta a tratamiento<sup>25</sup>.

Dentro del proceso diagnóstico, es obligado establecer un diagnóstico diferencial con otras causas posibles de la sintomatología, entre las que destacan claudicación intermitente, edemas de miembros inferiores, insuficiencia venosa, dolor artrítico, calambres, otras causas de inquietud motora o acatisia incluida la farmacológica, compresión postural, radiculopatías o polineuropatías (en estos casos los síntomas sensitivos se pueden presentar de forma intermitente o continua, pero no empeoran en la tarde noche ni se alivian con los movimientos) o sobresaltos hípnicos, entre otros muchos<sup>4,17</sup>. Esto hace que pueda haber casos dudosos en los que serán de utilidad el uso de criterios de apoyo como respuesta al

**Tabla 3**  
Tratamiento no farmacológico del síndrome de las piernas inquietas

|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cambios en el estilo de vida                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de retirada de cafeína, alcohol y tabaco</li> <li>• Actividades que requieran atención durante periodos de reposo, como puzzles, juegos electrónicos o pasatiempos</li> <li>• Ejercicio moderado (muy útil en embarazo)</li> </ul> |
| Relacionadas con comorbilidades                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adecuada higiene de sueño</li> <li>• Evitar situaciones que generen insomnio con especial atención al síndrome de apnea del sueño</li> <li>• Evitar el uso de medicación que precipite o empeore el SPI</li> </ul>                        |
| Otros:                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Masajes, aplicación de frío o compresión neumática en las piernas</li> </ul>                                                                                                                                                              |

SPI: síndrome de piernas inquietas.

Fuente: citas<sup>27,44,45</sup>.

tratamiento dopaminérgico, historia de SPI en familiares de primer grado, ausencia de somnolencia diurna o presencia de MPP durante el sueño o el reposo en vigilia mayor de lo esperado para la edad y la condición médica. Dentro de estos, destacar la presencia de MPP mayor de 15 por hora, puesto que esta situación se da en más del 80% de los pacientes con SPI, teniendo un buen valor predictivo negativo. La presencia de somnolencia diurna obligaría a descartar otras causas como apnea del sueño, narcolepsia o iatrogenia farmacológica.

En cuanto a las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico, la polisomnografía no es necesaria, si bien en casos dudosos se puede realizar para el estudio de MPP cuya utilidad ya ha sido mencionada<sup>3</sup>.

Cara al diagnóstico diferencial y de las entidades que pueden simular o precipitar un SPI, habría que solicitar una analítica de sangre con hemograma, perfil iónico y un estudio completo del hierro, con sideremia, ferritina, transferrina y su índice de saturación (IST) y la capacidad total de fijación de hierro (TBIC), reactantes de fase aguda como PCR o VSG (puesto que la ferritina es un reactante de fase aguda y puede estar falsamente aumentado en casos de procesos agudos), función hepática, incluida bilirrubina, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y hormonas tiroideas<sup>21</sup>. Puede ser de utilidad solicitar el fósforo si se prevé un tratamiento con hierro intravenoso, que puede conducir una hipofosfatemia especialmente en pacientes predispuestos<sup>26</sup>.

En algunos casos en que existan dudas acerca de la presentación clínica de la sintomatología del SPI en contexto o de forma secundaria a polineuropatías, radiculopatías o enfermedades musculares, puede ser útil la realización de un ENG-EMG<sup>3,21</sup>.

## Tratamiento

### Consideraciones generales

Independientemente de la presentación del SPI de forma intermitente o crónica, todos los pacientes se pueden beneficiar de una correcta higiene de sueño, que abarque una serie de cambios en el estilo de vida (tabla 3) y del estudio del metabolismo del hierro y su suplementación en caso de encontrarse indicada.

Así mismo, tras estudiar si existe asociado cualquier otro trastorno del sueño, este debe ser tratado si se detecta y se debe valorar la posible desprescripción de medicamentos que puedan estar implicados en la causa o la exacerbación del SPI, si las circunstancias lo permiten<sup>27</sup>.

### Terapia con hierro

Con los avances realizados en los últimos años en la comprensión del mecanismo fisiopatológico del SPI, la mayoría de las guías clínicas de tratamiento respaldan la administración

**Tabla 4**  
Recomendaciones para la toma de hierro oral

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Para optimizar la absorción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar en ayunas, con ácido ascórbico o zumo de naranja</li> <li>• Evitar su coadministración con café o antiácidos, al menos 2 horas antes o 4 después</li> <li>• Evitar su uso cada 12 horas e incluso más frecuente para evitar la inducción de hepcidina que baja su absorción</li> </ul> |
| En caso de intolerancia a la vía oral                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambiar su administración a cada 48 horas</li> <li>• Administrar con alimentos</li> <li>• Cambiar a formas de hierro orgánico</li> </ul>                                                                                                                                                           |

Fuente: García-Malo et al.<sup>32</sup>.

de hierro oral o intravenoso como terapia de primera línea, apoyados además de en la plausibilidad biológica, en ensayos sobre su eficacia y utilidad. A esto hay que sumar que el riesgo de sufrir un fenómeno de aumento se eleva significativamente en pacientes con concentraciones bajas de ferritina<sup>28</sup>. A pesar de todas estas evidencias, su uso sigue siendo limitado en la práctica clínica habitual<sup>29,30</sup>.

No cabe ninguna duda de que todos los pacientes con SPI deberán tener un estudio del metabolismo del hierro y hacer un tratamiento de su deficiencia si se detecta. Más allá de esto, el tratamiento con hierro está indicado cuando se detectan concentraciones de ferritina menores a 75 ng/mL y un IST < 45% (para evitar la sobrecarga de hierro) si bien estos valores se encuentran actualmente en revisión y está en curso la redacción de un nuevo algoritmo de tratamiento de la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) en el que el rango de IST propuesto es < 20%<sup>31</sup>. No obstante, como se ha explicado en el apartado de la fisiopatología, la alteración de la homeostasis del hierro en el sistema nervioso central puede estar alterada, por lo que hay pacientes que pueden tener una ferritina aparentemente normal y sin embargo beneficiarse del tratamiento con hierro, pudiendo realizarse una prueba de tratamiento cuando el paciente presenta una ferritina < 300 ng/mL<sup>27,32</sup>.

En condiciones normales, el hierro se administrará por vía oral salvo que haya historia de fracaso o contraindicación para esta vía o que se requiera una respuesta rápida. Algunos autores abogan por iniciar el tratamiento por vía intravenosa en pacientes con niveles de ferritina sérica entre 75 y 100 ng/mL, puesto que por encima de 75 la absorción oral del mismo puede ser escasa y comprometer la respuesta, de hecho la propuesta de las nuevas guías de la AAS es el tratamiento por vía intravenosa con valores de ferritina < 100 ng/mL o IST < 20%<sup>2,31</sup>. Se hará una evaluación clínica y analítica a los tres meses para lo cual se suspenderá la dosis de hierro dos días antes del análisis y se evitará la ingesta de carnes rojas la noche previa<sup>32</sup>. Las recomendaciones para la toma de hierro oral se muestran en la tabla 4.

### Síndrome de las piernas inquietas intermitente

En aquellos pacientes con SPI intermitente en que el abordaje inicial sea insuficiente, se puede instaurar una estrategia de tratamiento a demanda. Para este uso a demanda y bajo la premisa de un menor riesgo de fenómeno de aumento, se ha utilizado por su rapidez de acción, la levodopa carbidopa 25/100 ½ o 1 pastilla, tanto en el momento de la presentación de los síntomas, como en situaciones en que sea previsible que esto ocurra, así se ha contemplado en guías clínicas como la de la Clínica Mayo o la versión de 2012 de la AASM<sup>27,33</sup>, aunque a día de hoy este uso se encuentra en discusión y la AASM en un reciente borrador propuesto para el tratamiento del SPI se muestra en contra de su uso en la mayoría de los pacientes por el riesgo de generar el fenómeno de aumento<sup>31</sup>.

Otras medicaciones que se podrían usar a demanda serían opiáceos menores, como codeína o tramadol y benzodiacepinas o fármacos Z de acción corta, cuyo uso esporádico durante



**Tabla 5**  
Dosis recomendadas estándares en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas

| Fármaco                         | Dosis inicial | Intervalo habitual | Ajuste de dosis si insuficiente                       | Observaciones                                  |
|---------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Ligandos α2δ</i>             |               |                    |                                                       |                                                |
| Gabapentina                     | 300 mg        | 900-2400 mg        | Aumentar 300 cada 5-7 días                            | 2 horas antes del inicio de síntomas           |
| Pregabalina                     | 75 mg         | 150-450 mg         | Aumentar 75 cada 5-7 días                             | 2 horas antes del inicio de síntomas           |
| <i>Agonistas dopaminérgicos</i> |               |                    |                                                       |                                                |
| Pramipexol                      | 0,125 mg      | 0,25-0,7 mg        | Doblar dosis cada 2-3 días                            | De liberación inmediata                        |
| Ropinirol                       | 0,25 mg       | 2-4 mg             | Doblar dosis cada 2-3 días                            | De liberación inmediata                        |
| Rotigotina                      | 1 mg          | 2-3 mg             | Aumentar un 1 mg a la semana                          | Parches de liberación prolongada               |
| <i>Opiáceos</i>                 |               |                    |                                                       |                                                |
| Oxicodona/naloxona              | 5/2,5 mg      | 5-40/2,5-20        | Ajuste prudente de dosis como corresponde a opiáceos- | Retirada paulatina como corresponde a opiáceos |
| Metadona                        | 2,5 mg        | 5-20 mg            |                                                       |                                                |
| Codeína                         | 30            | 60-180 mg          |                                                       |                                                |
| Tramadol                        | 50            | 50-100             |                                                       |                                                |
| <i>Otros</i>                    |               |                    |                                                       |                                                |
| Zolpidem                        | 5 mg          | 5-10 mg            | Ajuste prudente de dosis                              | Retirada prudente de dosis                     |
| Temazepam                       | 15 mg         | 15-30 mg           |                                                       |                                                |
| Perampanel                      | 2 mg          | 2-4 mg             | Incrementos semanales                                 | Media hora antes de ir a dormir                |
| Dipiridamol                     | 100 mg        | 200-300 mg         | Incrementos semanales                                 |                                                |

Fuente: citas<sup>21,27,45</sup>.

menos de dos días a la semana minimiza mucho sus potenciales complicaciones<sup>27</sup>.

Síndrome de las piernas inquietas crónico

Si no se resuelve con la terapia inicial, su tratamiento implica el uso crónico de fármacos y clásicamente se han administrado agonistas dopaminérgicos. Pero en los últimos años, la alta incidencia (8% anual) del fenómeno de aumento ha hecho que se prefiera el inicio con fármacos ligandos α2δ de canales de calcio como gabapentina y pregabalina a menos que estén contraindicados<sup>27</sup>. En cualquier caso, el tratamiento se suele utilizar unas dos horas antes de ir a la cama o del inicio de los síntomas. Las dosis recomendadas estándares se presentan en la [tabla 5](#), teniendo en cuenta que en personas mayores de 65, con comorbilidades como insuficiencia hepática o renal o interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, estas dosis pueden ser diferentes.

Ligandos α2δ de canales de calcio: gabapentina y pregabalina

A través de la reducción de la liberación de glutamato, los ligandos α2δ de canales de calcio han mostrado utilidad sin generar fenómeno de aumento, por lo que han pasado a ocupar, junto con el hierro, la primera línea de tratamiento en pacientes con SPI crónico, especialmente en los casos más graves<sup>1</sup>. A la ventaja de no asociar fenómeno aumento se puede añadir su mayor efectividad en la mejoría de la calidad del sueño, por reducir su fragmentación, además de aportar beneficios adicionales en aquellos pacientes que presentan como comorbilidad el dolor crónico, particularmente neuropático, lo que no es infrecuente en pacientes con SPI<sup>1,8,34</sup>.

No obstante hay que tener precaución con el uso de gabapentinoides y contemplar sus potenciales efectos adversos que incluyen mareos, alteraciones de la marcha, deterioro cognitivo o ganancia de peso, y valorar la posibilidad de afectar a la función respiratoria, especialmente en aquellos pacientes que hacen un uso concomitante con otros depresores respiratorios como opiáceos o benzodiacepinas, teniendo en cuenta que en el SPI estos fármacos también pueden tener su indicación<sup>35</sup>.

Agonistas dopaminérgicos

La eficacia de los agonistas dopaminérgicos, pramipexol, ropinirol y rotigotina, en el tratamiento del SPI está documentada en

numerosos ensayos clínicos, lo que les confieren un nivel A de evidencia para el control sintomático del SPI y por lo que clásicamente se han considerado como una primera línea de tratamiento<sup>1</sup>. Esto ha llevado a un uso habitual de los mismos, que se ha asociado en ocasiones a un exceso de dosis que en algunas series supera el 20% de los tratamientos prescritos y que paradójicamente ha sido más frecuente cuando el tratamiento ha sido instaurado por un neurólogo. También se observa más cuando se usa pramipexol y cuanto mayor es la edad del paciente<sup>36</sup>.

A los problemas habituales relacionados con el uso de agonistas dopaminérgicos, como por ejemplo el trastorno del control de impulsos, se ha asociado en el SPI la aparición del fenómeno del aumento, definido por los criterios de Max Planck<sup>37</sup> y que genera un empeoramiento de la gravedad de los síntomas con el uso de agonistas dopaminérgicos, que puede consistir en que el malestar comienza antes en el día, es más intenso y/o afecta a otras topografías más allá de las piernas, el alivio con el tratamiento es menor (obligando al aumento de dosis, entrándose en un círculo vicioso) o se produce un empeoramiento de los MPP<sup>1,38</sup>. El fenómeno se ha asociado con dosis elevadas, uso se formas de liberación rápida, mayor intensidad y frecuencia del SPI previa al tratamiento, niveles bajos de ferritina, algunos genes y edad avanzada de los pacientes, e incluso se ha sugerido un papel de la deficiencia de vitamina D<sup>28,38,39</sup>. Así mismo se ha observado un aumento de su prevalencia con la duración de los tratamientos con fármacos dopaminérgicos como pone de manifiesto que los estudios a corto plazo la cifran en un 10%, los estudios que duran 2-3 años en un 15-30% y los estudios a 10 años reportan tasas del 42 al 68% y que este fenómeno no suele observarse en tratamientos a largo plazo con terapias que no actúan sobre la dopamina<sup>39</sup>.

Por todo ello, hoy en día, en la mayoría de las guías clínicas, se considera el uso de agonistas dopaminérgicos como de segunda línea, salvo que el paciente esté muy sintomático, existan contraindicaciones para el uso de ligandos α2δ o estos no sean efectivos. En cualquier caso siempre se recomienda iniciarlos a las dosis más bajas posibles y con formas de liberación prolongada<sup>27</sup>.

Dada la elevada incidencia del fenómeno de aumento, hasta del 8% anual, es fundamental detectar su presentación lo antes posible y plantear su tratamiento temprano. En estos pacientes que empeoran en el contexto de los fármacos dopaminérgicos habrá que estudiar periódicamente el hierro y si está indicado, realizar tratamiento con hierro. Si se presenta en el contexto de uso de levodopa inadecuado o de comorbilidad con enfermedad de Parkinson, se podría plantear un cambio a agonista dopaminérgico. Si

el problema se presenta con el agonista dopaminérgico, habría que intentar disminuir la dosis del mismo, lo cual no siempre es posible, y si se utilizan formas de liberación rápida, plantear el cambio a formas de liberación prolongada, especialmente parches de rotigotina. A la vez se puede plantear introducir tratamiento con ligandos  $\alpha 2\delta$  e incluso opiáceos, y una vez controlado el fenómeno reducir los fármacos agonistas dopaminérgicos progresivamente hasta su retirada<sup>40</sup>.

### Síndrome de las piernas inquietas refractario

En aquellos pacientes que no respondan bien a los tratamientos previos, se pueden ensayar diferentes estrategias terapéuticas. En primer lugar, habrá que recurrir a la monitorización continua del hierro y su tratamiento. Ante el fracaso de los ligandos  $\alpha 2\delta$  y agonistas dopaminérgicos se puede recurrir a la combinación de ambos, o bien a probar otros tratamientos (o sus combinaciones) entre los que cabe citar opiáceos, benzodiacepinas y nuevos tratamientos emergentes como perampanel o dipiridamol<sup>27</sup>.

Los opioides pueden ser una buena alternativa en pacientes seleccionados, siendo los más utilizados oxycodona y metadona (que también es antagonista no competitivo de los receptores de glutamato NMDA), pudiendo considerarse también opiáceos menores como tramadol o codeína, siempre procurando las dosis más bajas posibles y teniendo en cuenta los posibles problemas relacionados con el uso de estos medicamentos en cuanto a efectos adversos y dependencia<sup>8,41</sup>. Paradójicamente, la retirada de opiáceos, usados por otras procesos médicos, puede precipitar la aparición de un SPI<sup>42</sup>.

En pacientes refractarios que además sufran problemas de insomnio puede estar indicado el uso de fármacos Z o benzodiacepinas de acción rápida, evitando su uso prolongado y en situaciones especiales como embarazo (segundo o tercer trimestre) o lactancia se podría contemplar el uso de clonazepam<sup>27</sup>.

Por último y, teniendo en cuenta el mecanismo fisiopatológico ya expuesto, se están ensayando fármacos promotores y que pueden ser alternativa en pacientes refractarios, como el perampanel, antagonista de receptores AMPA del glutamato<sup>43</sup>, o el dipiridamol que favorece la vía de la adenosina<sup>27</sup>.

### Conclusiones

El SPI es un trastorno sensitivo motor frecuente caracterizado por la urgencia de moverse que aparece o se exacerba durante el descanso, fundamentalmente en las extremidades inferiores, que ocurre a última hora del día y que desaparece o mejora con el movimiento.

Se puede presentar de forma idiopática o secundaria a múltiples enfermedades y se asocia con frecuencia a los MPP, por lo que exige un proceso diagnóstico en que se han de descartar causas primarias. Tiene un elevado impacto en la calidad del sueño que termina repercutiendo en la calidad de vida por lo que no debe ser infradiagnosticado ni infratratado.

Su fisiopatología no está totalmente dilucidada, pero implica la asociación de causas genéticas, factores ambientales y comorbilidades que generan una alteración en la homeostasis o movilización del hierro a nivel cerebral, que termina provocando o asociando una disfunción en el tono dopaminérgico, así como del glutamato y la adenosina.

Este mecanismo hace obligado el estudio del metabolismo del hierro y el tratamiento con este micronutriente en caso de que se encuentre indicado, lo que a menudo se ha de hacer periódicamente.

Durante años su tratamiento sintomático ha recaído principalmente en el uso de agonistas dopaminérgicos, pero estos generan

un fenómeno denominado potenciación o aumento, que conduce a un empeoramiento de la clínica con el uso prolongado de los mismos, por lo que en los últimos años se ha producido una reorientación del mismo a fármacos como los ligandos  $\alpha 2\delta$  de canales de calcio como primera línea de tratamiento.

También pueden tener su papel otros fármacos como los opiáceos o benzodiacepinas, así como nuevos tratamientos que actúan sobre el glutamato o la adenosina cuyo papel definitivo en el tratamiento de esta enfermedad está por establecer.

### Consideraciones éticas

Nuestro trabajo no ha comportado experimentación en animales ni intervienen pacientes o sujetos humanos por lo que no se ha requerido solicitar consentimiento informado a ningún paciente.

### Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Manconi M, García-Borreguero D, Schormair B, Videnovic A, Berger K, Ferri R, et al. Restless legs syndrome. Nat Rev Dis Primer. 2021;7:1–18, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00311-z>.
- Khan M. Restless Legs Syndrome and Other Common Sleep-Related Movement Disorders. Contin Minneap Minn. 2023;29:1130–48, <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000001269>.
- Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. Neurother J Am Soc Exp Neurother. 2021;18:140–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-021-01019-4>.
- Pérez-Carbonell L, Gómez-Siurana E, Aguilar-Andújar M, Díaz-Román M, Fernández-Arcos A, Gaig C, et al. Trastornos del movimiento y de la conducta durante el sueño en el adulto. Rev Neurol. 2020;71:377–86, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.7110.2020365>.
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. Arch Intern Med. 2004;164:196–202, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.2.196>.
- Chen S-J, Shi L, Bao Y-P, Sun Y-K, Lin X, Que J-Y, et al. Prevalence of restless legs syndrome during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2018;40:43–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2017.10.003>.
- Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. Lancet Neurol. 2018;17:994–1005, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30311-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30311-9).
- Ferré S, García-Borreguero D, Allen RP, Earley CJ. New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome. Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry. 2019;25:113–25, <http://dx.doi.org/10.1177/1073858418791763>.
- Vlasie A, Trifu SC, Lupuleac C, Kohn B, Cristea MB. Restless legs syndrome: An overview of pathophysiology, comorbidities and therapeutic approaches (Review). Exp Ther Med. 2022;23:1–10, <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2021.11108>.
- Winkelman JW, Blackwell T, Stone K, Ancoli-Israel S, Redline S. Associations of Incident Cardiovascular Events With Restless Legs Syndrome and Periodic Leg Movements of Sleep in Older Men, for the Outcomes of Sleep Disorders in Older Men Study (MROS Sleep Study). Sleep. 2017;40:1–11, <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsx023>.
- Xiong L, Jang K, Montplaisir J, Levchenko A, Thibodeau P, Gaspar C, et al. Canadian restless legs syndrome twin study. Neurology. 2007;68:1631–3, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000261016.90374.f4>.
- Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Genetics of restless legs syndrome: An update. Sleep Med Rev. 2018;39:108–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2017.08.002>.
- Schormair B, Zhao C, Bell S, Tilch E, Salminen AV, Pütz B, et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. Lancet Neurol. 2017;16:898–907, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30327-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30327-7).
- Beliveau V, Stefani A, Birkel C, Kremser C, Gizewski ER, Högl B, et al. Revisiting brain iron deficiency in restless legs syndrome using magnetic resonance imaging. Neurolmage Clin. 2022;34:103024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103024>.
- Ferré S. The Adenosine Hypothesis of Restless Legs Syndrome. J Caffeine Adenosine Res. 2019;9:1–3, <http://dx.doi.org/10.1089/caff.2019.0001>.
- Darvishi N, Daneshkhan A, Khaledi-Paveh B, Vaisi-Raygani A, Mohammadi M, Salari N, et al. The prevalence of Restless Legs Syndrome/Willis-ekbom disease

- (RLS/WED) in the third trimester of pregnancy: a systematic review. *BMC Neurol.* 2020;20:132, <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-020-01709-0>.
17. Chokroverty S. Differential Diagnoses of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease: Mimics and Comorbidities. *Sleep Med Clin.* 2015;10:249–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.05.021>, xii.
  18. Zhou X, Liu Y, Zhang X, Wang C, Liu S, Jiang Y. Global prevalence of restless legs syndrome among hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2024;14:e3378, <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.3378>.
  19. Li K, Liu B, Wang F, Bao J, Wu C, Huang X, et al. Decreased serum ferritin may be associated with increased restless legs syndrome in Parkinson's disease (PD): a meta-analysis for the diagnosis of RLS in PD patients. *Int J Neurosci.* 2019;129:995–1003, <http://dx.doi.org/10.1080/00207454.2019.1608200>.
  20. Patatanian E, Claborn MK. Drug-Induced Restless Legs Syndrome. *Ann Pharmacother.* 2018;52:662–72, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028018760296>.
  21. García-Malo C, Romero-Peralta S, Cano-Pumarega I. Restless Legs Syndrome - Clinical Features. *Sleep Med Clin.* 2021;16:233–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2021.02.002>.
  22. Hoque R, Chesson AL. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2010;6:79–83.
  23. Ferri R, Lanuzza B, Cosentino F, Iero I, Tripodi M, Spada RS, et al. A single question for the rapid screening of restless legs syndrome in the neurological clinical practice. *Eur J Neurol.* 2007;14:1016–21, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01862.x>.
  24. Allen RP, Picchietti DL, García-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, 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;15:860–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>.
  25. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4:121–32, [http://dx.doi.org/10.1016/s1389-9457\(02\)00258-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1389-9457(02)00258-7).
  26. Schaefer B, Würtinger P, Finkenstedt A, Braithwaite V, Viveiros A, Effenberger M, et al. Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk. *PloS One.* 2016;11:e0167146, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0167146>.
  27. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Koo BB, Manconi M, Winkelman JW, et al. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:1921–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.026>.
  28. Li Y-S, Yeh W-C, Hsu C-Y. Association of low serum ferritin levels with augmentation in patients with restless legs syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2023;112:173–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2023.10.022>.
  29. Matar E, Marshall NS, Yee BJ. Efficacy of intravenous iron for restless legs syndrome—moving beyond monotherapy and into the “real world”. *Sleep.* 2024;zsae022, <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsae022>.
  30. Koo BB. You too can increase brain iron to treat restless legs syndrome. *Sleep.* 2023;46:zsad181, <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsad181>.
  31. Celmer L. AASM invites public comment on draft guideline for RLS and PLMD. American Academy of Sleep Medicine - Association for Sleep Clinicians and Researchers. 2024. Disponible en: <https://aasm.org/aasm-invites-public-comment-on-draft-guideline-for-the-treatment-of-restless-legs-syndrome-and-periodic-limb-movement-disorder/>.
  32. García-Malo C, Miranda C, Romero Peralta S, Cano-Pumarega I, Novo Ponte S, García-Borreguero D. Iron Replacement Therapy in Restless Legs Syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22:11, <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-020-0617-7>.
  33. 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;35:1039–62, <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1988>.
  34. Faulkner MA. Use of  $\alpha 2\delta$  Ligands for Restless Legs Syndrome/Willis Ekbom Disease. *CNS Drugs.* 2018;32:149–59, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-018-0502-z>.
  35. Evoy KE, Covvey JR, Peckham AM, Ochs L, Hultgren KE. Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS). *Res Soc Adm Pharm RSAP.* 2019;15:953–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.06.018>.
  36. Winkelman JW. High national rates of high-dose dopamine agonist prescribing for restless legs syndrome. *Sleep.* 2022;45:zsab212, <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsab212>.
  37. García-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, Högl B, Trenkwalder C, Oertel W, et al. Diagnostic Standards for Dopaminergic Augmentation of Restless Legs Syndrome: Report from a World Association of Sleep Medicine - International Restless Legs Syndrome Study Group Consensus Conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med.* 2007;8:520–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2007.03.022>.
  38. Allen RP, Ondo WG, Ball E, Calloway MO, Manjunath R, Higbie RL, et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med.* 2011;12:431–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2011.03.003>.
  39. Zeng P, Wang T, Zhang L, Guo F. Exploring the causes of augmentation in restless legs syndrome. *Front Neurol.* 2023;14(1160112), <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1160112>.
  40. Trenkwalder C, Paulus W. Pharmacological treatments of augmentation in restless legs syndrome patients. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2019;84:255–65, <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2019.02.002>.
  41. Silber MH, Becker PM, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Ondo WG, Walters AS, et al. The Appropriate Use of Opioids in the Treatment of Refractory Restless Legs Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:59–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.007>.
  42. McCarter SJ, Labott JR, Mazumder MK, Gebhard J, Cunningham JL, Loukianova LL, et al. Emergence of restless legs syndrome during opioid discontinuation. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2023;19:741–8, <http://dx.doi.org/10.5664/jcs.10436>.
  43. García-Borreguero D, Cano I, Granizo JJ. Treatment of restless legs syndrome with the selective AMPA receptor antagonist perampanel. *Sleep Med.* 2017;34:105–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.012>.
  44. Mitchell UH. Nondrug-related aspect of treating Ekbom disease, formerly known as restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:251–7, <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S19177>.
  45. Anguelova GV, Vlak MHM, Kurvers AGY, Rijsman RM. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment of Restless Legs Syndrome. *Sleep Med Clin.* 2020;15:277–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2020.02.013>.