

# Síndrome de piernas inquietas. Enfoque diagnóstico y tratamiento

## *Restless leg syndrome: diagnostic and therapeutical approach*

María Isabel Montes Gaviria

### RESUMEN

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) es un desorden sensitivo motor primario, frecuente pero subdiagnosticado. Clínicamente definido por la (I) Urgencia o irresistible necesidad de mover las piernas, acompañada de sensación desagradable en ellas, (II) La presentación de los síntomas o empeoramiento durante el sueño, el reposo o la inactividad, (III) La mejoría total o parcial moviendo las piernas y (IV) El empeoramiento o aparición principalmente al atardecer o durante la noche. El reto diagnóstico es diferenciar el SPI de los trastornos con síntomas parecidos como son la polineuropatía, el mioclonus, la enfermedad arterial entre otros, para poder dar a cada paciente el mejor tratamiento dependiendo de su grado de compromiso, sus síntomas dolorosos asociados y las comorbilidades presentes. Existen varias opciones de tratamiento como la levodopa, el gabapentín y el hierro oral, pero los agonistas dopaminérgicos persisten como el manejo de elección ya que la mayoría de los pacientes responden favorablemente con ellos.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome de piernas inquietas, levodopa, hierro, agonistas dopaminérgicos

(María Isabel Montes Gaviria. Síndrome de piernas inquietas. Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Acta Neurol Colomb* 2009;25:84-90).

### SUMMARY

Restless legs syndrome (RLS) is a primary sensorimotor disorder, common but underdiagnosed. RLS is clinically defined by (I) an urge to move the legs accompanied by unpleasant feeling in them, (II) a worsening of symptoms with sleep, rest or inactivity, (III) total or partial improvement with activity and (IV) a worsening of symptoms in the evening and at night. The challenge is to differentiate the SPI diagnosis of disorders with similar symptoms such as polyneuropathy, the myoclonus, arterial disease among others, to give each patient the best treatment depending on their degree of involvement, symptoms and comorbidities present. There are several treatment options such as levodopa, gabapentin and oral iron, but dopamine agonists persist as the management of choice because most patients respond favorably to them.

**KEY WORDS:** restless legs syndrome, levodopa, iron, dopamine agonists.

(María Isabel Montes Gaviria. Restless leg syndrome: diagnostic and therapeutical approach. *Acta Neurol Colomb* 2009;25:84-90).

---

## DEFINICIÓN E HISTORIA

EL Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) es un desorden sensitivo motor primario caracterizado por una fuerte e irresistible urgencia de mover las piernas, involucrando una o ambas piernas. En avanzados niveles de severidad, la urgencia puede incluir los

brazos y otras partes del cuerpo (tronco y cabeza), pero invariablemente involucra las piernas cuando los síntomas aparecen (1). Algunos pacientes reportan que aunque traten de no mover las piernas, estas "brincan" de manera involuntaria y pueden ocurrir repetidamente produciendo movimientos periódicos de las piernas en vigilia (2).

---

**Recibido: 13/05/09. Revisado: 14/05/09. Aceptado: 26/05/09.**

María Isabel Montes Gaviria. Residente neurología. Sección neurología. Universidad de antioquia

Correo electrónico: mariaisabel.montes@gmail.com

---

---

Los síntomas clínicos fueron descritos por el médico inglés Sir Thomas Willis en 1683, quien consideraba que el SPI era causado por una actividad epiléptica sin llegar a aclarar si era una condición adquirida o congénita. Por siglos fue considerado como una forma de neurastenia o histeria, hasta 1940 cuando fue asociada a varias condiciones como la enfermedad vascular y el embarazo. Y es solo hasta 1945 cuando Karl Axel Ekbom, neurólogo sueco acuña el nombre actual, conocido también como el Síndrome de Ekbom, creyendo que el SPI era secundario a una deficiencia de hierro o a causas vasculares (3).

## EPIDEMIOLOGÍA

Es una patología frecuente pero aún subdiagnosticada. Ekbom reportó una prevalencia aproximada de 5 % entre la población sueca. En los últimos años la prevalencia reportada en varios estudios oscila entre 2.5 a 15 %, rango amplio posiblemente por las diferencias en los criterios diagnósticos antes utilizados y las poblaciones estudiadas (3). Aunque la prevalencia aumenta con la edad, cerca del 25 % de los casos se inicia en la infancia y adolescencia (2).

El estudio epidemiológico más grande que se tiene es el REST (RLS epidemiology, symptoms and treatment) con 23000 pacientes de centros de primer nivel de 5 países (EU, UK, Alemania, Francia y España), la prevalencia encontrada fue de 11.1 % para cualquier grado de síntomas, 9.6 % con síntomas leves, y 2.7 % con síntomas severos que probablemente tendrían que recibir tratamiento nocturno. (4)

En el segundo estudio REST con más de 15000 personas, los síntomas de cualquier frecuencia ocurrieron en 7.2 % de la población, 5 % con síntomas semanales y 2.7 % con síntomas dos o más veces a la semana. Ambos estudios fueron conducidos principalmente en personas con ancestros europeos blancos donde se halló una mayor frecuencia de presentación en las mujeres que en los hombres (3). Recientemente se ha encontrado que la prevalencia en otros grupos poblacionales como los orientales (Japón 3 %, Singapur 0,1 %, India 0,8 %) es bastante inferior a la registrada en caucásicos (2).

## FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce la fisiopatología del SPI, aunque probablemente sea el resultado de una compleja interacción entre diferentes mecanismos: la herencia, el sistema dopaminérgico y el hierro sérico

En un estudio reciente de asociación genómica se identificaron variantes comunes en 3 regiones genómicas: MEIS 1, BTBD9 y MAP2K5, en los cromosomas 2p, 6p, y 15 q respectivamente, proponiéndose un modelo de herencia autosómico dominante con penetrancia elevada, calculándose que estos tres genes contribuyen a el 70 % de las causas genéticas del SPI (5).

El compromiso del sistema dopaminérgico es diferente al la existente en la enfermedad de Parkinson, como pone de manifiesto el hecho de que la terapia dopaminérgica en el SPI no parece originar fluctuaciones motoras ni discinesias. Se ha encontrado inconstantemente en los estudios de RM funcional una reducción de la función dopaminérgica presináptica, un menor potencial de unión de los receptores D2 estriatales postsinápticos y alteraciones talamocerebelosas o rubroprotuberanciales (6). También se ha indicado que puede existir un hipofuncionamiento del grupo dopaminérgico celular A11 en el tálamo parafascicular (3).

El hierro es también un factor importante implicado en la presentación del SPI, el metabolismo del hierro y la dopamina poseen un ritmo circadiano, con los niveles de ambos elevados a mediodía y reducidos en la medianoche (7). Se ha documentado el descenso de los depósitos de hierro cerebral. Los niveles de ferritina en el líquido cefalorraquídeo están disminuidos y se ha observado depleción del hierro en la sustancia negra y el putamen (8).

La exacta interacción entre la deficiencia de hierro y la disfunción dopaminérgica aun no es conocida. En teoría el hierro es necesario para la síntesis de dopamina, ya que la producción de ésta requiere ferritina como cofactor de la tiroxina hidroxilasa; por tanto, la deficiencia de hierro podría provocar las anomalías subyacentes de la dopamina, estas anomalías generarían la desinhibición de los impulsos inhibitorios supraespinales con la consiguiente facilitación de las vías espinales, posiblemente implicadas en el desarrollo de los síntomas (3).

---

## CLASIFICACIÓN

- **SPI primario:** hay evidencia considerable de una contribución genética; más del 50 % de los pacientes reportan una historia familiar positiva. Se sugiere la existencia de un rasgo autosómico dominante con una alta tasa de penetrancia (9).
- **SPI secundario:** cuando se presenta al mismo tiempo algún otro trastorno con relación conocida con el SPI. El SPI secundario es más frecuentemente debido a la deficiencia de hierro, a la enfermedad renal terminal, y el embarazo. La edad de inicio del SPI en las formas secundarias es más tardía y la progresión de los síntomas más rápida (9).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa principalmente en la historia clínica, donde se debe incluir la descripción de las molestias por el paciente, la edad de inicio, el número de días con síntomas, hora de presentación y las zonas del cuerpo a las que afecta, si hay historia familiar y el impacto en la calidad de vida. Se interrogará además acerca de la existencia o no de condiciones médicas posiblemente asociadas (1).

El curso es progresivo, el paciente experimenta alternancia de fases de mejoría y otras de exacerbación de los síntomas. Sin embargo la mayoría de los enfermos manifiestan que las molestias son cada vez más intensas, así a largo plazo, refieren síntomas durante el día y durante la noche y no solo en las piernas por lo que se les diagnostica frecuentemente con trastornos psiquiátricos(9). Ocasionalmente los síntomas están dominados por el dolor como lo indicó Ekbom.

Los criterios diagnósticos publicados en 1995 por el Grupo Estudio Internacional del Síndrome Piernas Inquietas, posteriormente fueron revisados en 2002 en el consenso del Instituto Nacional de Salud celebrada en Bethesda Estados Unidos (10, 11).

## ESENCIALES

- Urgencia o irresistible necesidad de mover las piernas, acompañada de sensación desagradable en ellas. Lo más común es que los síntomas se

localicen entre el tobillo y la rodilla, unilateral o bilateralmente, pero pueden afectar a toda la extremidad.

- Los síntomas ocurren o empeoran durante el sueño, el reposo o la inactividad. Los síntomas son más intensos cuanto más se prolonga el reposo.
- Los síntomas mejoran total o parcialmente moviendo las piernas. El alivio, no siempre completo, aparece normalmente de forma inmediata y se mantiene, al menos, tanto tiempo como dura el movimiento, que consiste más frecuentemente en caminar, friccionar las piernas o flexionarlas y extenderlas.
- Los síntomas empeoran o aparecen principalmente al atardecer o durante la noche. El sujeto sin tratamiento alcanza la máxima sintomatología entre las 12:00 de la noche y las 4:00 de la madrugada y el máximo alivio entre las 6:00 de la mañana y las 12:00 del mediodía. Este ritmo circadiano puede verse influenciado por agentes farmacológicos, turnos de trabajo o trastornos del sueño. En los casos muy graves, los síntomas pueden ser constantes a lo largo de todo el día (9).

## DE APOYO

- Movimientos periódicos de las extremidades (PMS) durante la vigilia o el sueño. El 85 % de los pacientes con SPI tienen PLMS durante la vigilia o el sueño, sin embargo no ocurren en todos los pacientes y no son suficientemente específicos para SPI ya que pueden ocurrir en una variedad de trastornos o aun en pacientes normales como los ancianos.
- Antecedentes familiares.
- Buena respuesta al tratamiento dopaminérgico. Una respuesta positiva a la terapia dopaminérgica es casi universal, mostrando una sensibilidad del 80-88 % y una especificidad casi del 100 %.

## CRITERIOS CLÍNICOS ASOCIADOS

- Curso clínico variable pero típicamente crónico y, a menudo, progresivo. Hasta el 60 % de los pacientes refiere que sus síntomas son cada vez más graves,

---

pero pueden producirse remisiones temporales y, en casos leves, desaparecer permanentemente.

- Exploración física normal.
- Alteraciones del sueño. Con frecuencia son la principal causa de morbilidad y el motivo de consulta. Más del 90 % refiere dificultades para iniciar o mantener el sueño, lo que ocasiona una excesiva somnolencia diurna. Las alteraciones del sueño son caracterizadas por un incremento en la latencia del sueño, fragmentación del sueño, un tiempo total de sueño (TTS) marcadamente reducido y una disminución del sueño REM.

La principal diferencia en la calidad diagnóstica de los criterios clínicos del SPI de soporte y los esenciales es que los de soporte no ocurren en todos los pacientes, sin embargo son especialmente importantes en pacientes con diagnósticos complicados de SPI, la presencia de uno o más de estas características fundamentan el diagnóstico.

## EXÁMENES

**Ferritina sérica:** los niveles menores de ferritina sérica han sido asociados con un incremento en la severidad del SPI. Si el nivel es menor de 45 a 50 ug/ml, debe de iniciarse reemplazo con hierro y realizar mediciones cada 3 a 4 meses, hasta que los niveles sean mayores 50 ug/ml, y el porcentaje de saturación de hierro este por encima del 20 % (12).

**Polisomnografía:** no es usada de rutina en el diagnóstico de SPI, se reserva para casos con diagnóstico dudoso, cuando se sospecha la existencia de MPP graves que provocan alertamientos o la presencia de otros trastornos del sueño, insomnio grave y/o falta de eficacia del tratamiento dopaminérgico, en sujetos de menos de 30 años con SPI grave, con objeto de apoyar el diagnóstico con un pronóstico de tratamiento farmacológico de por vida; y en los que se considera el tratamiento con opiáceos para documentar la gravedad del insomnio, la presencia de movimientos periódicos de las piernas (MPP) y excluir un trastorno respiratorio que pudiera empeorar durante el tratamiento (3).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El reto diagnóstico es diferenciar el SPI de otros trastornos con síntomas parecidos.

**Acatisia.** Se caracteriza por una inquietud acompañada de un fuerte deseo de movimiento que afecta a todo el cuerpo y a lo largo de todo el día. Puede ser espontánea o secundaria al uso de determinados fármacos (neurolépticos, inhibidores de la recaptación de serotonina). Habitualmente no están presentes las parestesias ni existen MPP (1).

**Calambres nocturnos de las piernas.** Son contracciones dolorosas mantenidas y paroxísticas de los músculos de la pantorrilla o el pie, particularmente comunes en los ancianos y durante el embarazo. Puede conseguirse alivio manteniéndose en pie o con la dorsiflexión de los pies, pero este no es inmediato (13).

**Síndrome de piernas dolorosas y movimientos de los dedos.** Es un raro trastorno de dolor en los pies o las extremidades inferiores con movimientos involuntarios de los dedos, que son visibles en la exploración, no se alivian con el movimiento y desaparecen en el sueño. Este trastorno se ha observado en las lesiones radicales o de los nervios periféricos o con lesiones traumáticas mínimas en las piernas. Los movimientos mejoran con la marcha pero no hay una clara relación con el sueño (14).

**Mioclono del sueño.** Debe diferenciarse del mioclono hípico o del inicio del sueño, del mioclono fragmentario y del mioclono de origen espinal (9).

**Polineuropatía.** La neuropatía periférica crónica algunas veces puede ocurrir al mismo tiempo con el SPI y aumentar el discomfort sensitivo del SPI. Los síntomas sensitivos se presentan a través del día, menos frecuentemente en las noches, y la mejoría completa y persistente con el movimiento no es lograda (1).

**Insuficiencia arterial-venosa:** exacerbación de los síntomas con el movimiento, mejoría con el reposo, cambios de coloración de la piel. Se debe realizar para aclarar el diagnóstico una Pletismografía y/o Doppler de miembros inferiores (3).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de SPI es un campo que rápidamente se ha desarrollado, solo desde el principio del siglo 21 se han realizado un largo número de estudios multicéntricos. La decisión de iniciar tratamiento es individual, generalmente cuando la calidad de vida

---

del paciente se ve afectada por el discomfort, la interrupción del sueño y excesiva fatiga durante el día.

**Levodopa:** es la droga mas frecuentemente evaluada en estudios pequeños de SPI. Por su vida media corta y por el potencial de aumento, el uso de las preparaciones es típicamente reservado para aquellos pacientes que tienen SPI intermitente o síntomas que requieren tratamiento (12).

La inmediata respuesta a la levodopa sin necesidad de titulación por un largo periodo es apreciado por el paciente, y una respuesta positiva con la primera dosis soporta fuertemente el diagnóstico de SPI(15). El perfil de efectos adversos es bajo, principalmente náuseas, cefalea, fatiga y nasofaringitis. Si la terapia con levodopa es complicada por el “augmentation (aumento)”, debe ser completamente sustituida por un agonista dopa u opioide, desde que el aumento parece ser mas frecuente en pacientes con dosis mayores de levodopa, la dosis no debe ser mayor de 300 a 400 mg día (16). En algunos pacientes con síntomas leves 50 mg de levodopa a demanda puede ser suficiente (12).

**Aumento (Augmentation):** reportado por Allen y Early en 1996 (16). Ocurre en relación temporal con la ingesta de la droga dopaminérgica. Es desencadenado por una estimulación dopaminérgica intensa como resultado de la terapia y la probable sobrestimulación de los receptores D1. El déficit de hierro y la privación de sueño pueden aumentar el riesgo de aumento (17). Una vez el aumento se desarrolla, los síntomas pueden ocurrir más temprano de lo usual, en la tarde o en la mañana, la intensidad de los síntomas pueden incrementarse y las partes del cuerpo que antes no estaban comprometidas pueden verse afectadas, principalmente los brazos. Inician dos horas o mas temprano en comparación con el momento habitual de inicio diario de los síntomas. Un tercio de los pacientes con pramipexol a 2 años presentan también aumento (12).

**Rebote:** es la recurrencia del SPI en la madrugada, ocurriendo en 20-35 % de los pacientes que toman levodopa, además de un aumento de los PLMS en la última parte de la noche cuando la levodopa es administrada solo antes de acostarse. Si el SPI persiste en la segunda mitad de la noche, una dosis adicional de levodopa de liberación lenta puede ser dada en combinación con levodopa estándar 1 hora antes de acostarse (18).

**Agonistas Receptor Dopamina:** debido a su mayor vida media y presumiblemente menor frecuencia de aumento, los agonistas dopa son preferidos especialmente en pacientes con SPI moderado a severo (17). Se dividen en :

- No derivados del Ergot : Pramipexole, Ropinirole, Rotigotine
- Derivados del Ergot: Pergolide, Cabergolina, Apomorfina, Bromocriptina

Datos convincentes de estudios doble ciego están disponibles para cabergolina, pergolide, ropirinol, pramipexol, rotigotina, pero aún son insuficientes para hacer recomendaciones con Apomorfina, bromocriptina y lisuride (3).

Estos agentes no pueden ser usados efectivamente una vez los síntomas han iniciado ya que su acción generalmente comienza 90 a 120 min después de la ingestión (3). Las dosis son usualmente menores que las requeridas en Enfermedad de Parkinson (EP), el inicio súbito de sueño reportado en pacientes con EP en tratamiento con agonistas dopa, en contraste a los pacientes con SPI, disminuyen el riesgo de sueño súbito en SPI posiblemente por el efecto benéfico sobre el sueño(19).

Son efectivos en el SPI primario y en el secundario a uremia; en el SPI neuropático mejoran sólo la urgencia de movimiento, pero no el dolor neuropático. La mejoría de los síntomas ocurre inmediatamente después de alcanzar la dosis terapéutica. Si los síntomas aparecen sólo durante la noche, una única dosis nocturna suele ser suficiente; si están presentes a lo largo del día, a menudo es necesario fraccionar la dosis. Controlan los síntomas del SPI con bajas dosis y menos riesgo de aumento (20-30 %); sin embargo, pueden desarrollar tolerancia más rápidamente que la levodopa. Se ha sugerido que la menor incidencia de aumento puede deberse a las dosis relativamente bajas y a la duración más corta del tratamiento en los estudios clínicos disponibles (9).

**Pramipexol:** es un estimulante de los receptores D2 y D3. Se utiliza en SPI primario y secundario. Disminuye los MPP y la presencia de aumento va de 0 a 33 % en estudios de 7 a 30 meses. Fue aprobado en 2006 FDA para el tratamiento de SPI. Se titula con incrementos de 0.125 mg cada 2 a 3 días. Dosis mayores de 2 mg son raramente necesarias (20).

---

**Ropirinol:** en múltiples estudios placebo controlados hasta de 52 semanas ha demostrado una mejoría significativa en la severidad de SPI. Aprobado en el 2005 por la FDA para el tratamiento del SPI. Algunas veces es necesario hasta 4 mg día (17).

**Rotigotina:** agonista D1, D2 y D3, es un parche transdermico de 24 horas de duración de baja dosis (1- 3mg), los efectos benéficos persisten hasta por 6 meses, sin signos de aumento. Aceptado por la FDA para el tratamiento de la EP. El efecto adverso más común es las reacciones cutáneas en el sitio de aplicación, el cual puede ser minimizado cambiando el sitio de aplicación constantemente (21).

**Bromocriptina:** en 1988 Walters condujo un estudio doble ciego, placebo controlado con una dosis máxima de 7.5 mg que fue efectiva, resultando en disminución de los MPP y mejoramiento de los síntomas subjetivos en un 83 %. La vida media corta es el inconveniente, teniendo un efecto equivalente a la de la Levodopa.(22)

**Pergolide:** estimula los receptores dopaminérgicos postsinápticos en el sistema nigroestriatal. Los efectos adversos son valvulopatías cardíacas, pericarditis constrictiva y fibrosis pleuropulmonar y fibrosis retroperitoneal. Fue retirada del mercado en Octubre de 2007 por tal razón(23).

**Opioides:** aunque la acción específica fisiológica de los opioides permanece poco clara, parece ser que disminuye la liberación de neurotransmisores produciendo efecto analgésico en el SNC. La adicción y la dependencia son raros en la población de pacientes con SPI, pero no ha sido formalmente estudiado(24)

**Gabapentin:** es una alternativa particularmente usado en SPI menos intenso, en combinación con neuropatía dolorosa o síndrome doloroso crónico o en SPI asociado a desordenes neurodegenerativos como Parkinson o demencia (25). No hay estudios doble ciego comparativos entre el gabapentin y los agentes dopa, pero un estudio abierto comparo la eficacia del Gabapentin y el Ropirinol en pacientes con SPI idiopático, ambos componentes dieron una similitud en la efectividad del tratamiento en SPI y PLMS (26).

**Gabapentin enacarbil:** XP13512 Solzira Se ha desarrollado como un tratamiento potencial para el SPI, la neuralgia posherpética, la PNP diabética y la

profilaxis de migraña. Es un prodroga transportadora de gabapentin, que tiene una mayor absorción en el intestino. Pretenden llamarla Solzira. Estudios multicentricos, placebo controlados han demostrado eficacia significativa en el SPI con modestos efectos adversos (3).

**Carbamazepina:** tiene un efecto modesto comparado con otros medicamentos (17).

**Benzodiacepinas:** múltiples estudios clínicos han documentado una eficacia modesta del clonazepam en mejorar los síntomas del SPI, las otras BZD como el diazepam, triazolam y temazepam pueden ser alternativas pero no han sido estudiadas formalmente(27). Con medicaciones de larga duración puede disminuirse la libido, un riesgo de caídas durante la noche (particularmente en los pacientes ancianos), y exacerbación del SAHOS. Dependiendo de la dosis usada, la terapia con estos agentes puede resultar en tolerancia y dependencia. Se usan principalmente si el paciente además tiene otra causa de baja eficiencia de sueño tal como insomnio psicofisiológico (3).

**Hierro:** está indicado en el paciente con déficit de hierro, inclusive con ferritina en rango normal. Como la deficiencia de hierro y los niveles de hierro cerebrales pueden estar reducidos en SPI, la suplementación oral es un posible tratamiento (3). El sulfato ferroso con vitamina C dado entre las comidas es el régimen recomendado, si es tolerado se da 325 mg tres veces al día con 100 a 200 mg de Vitamina C, con el estómago vacío, si hay síntomas se puede tomar con la comida. No debe darse empíricamente por el riesgo de sobrecarga, con especial cuidado en pacientes en quienes se sospecha hemocromatosis (28).

## CONCLUSIÓN

A pesar de su generalizada incidencia y su morbilidad, la enfermedad continúa siendo poco reconocida y, por tanto, su tratamiento sigue estando lejos de ser el ideal, aunque se dispone de estrategias terapéuticas muy efectivas. Se debe sospechar en todos los grupos de edad y considerar su manejo en todo aquel paciente donde su calidad de vida y su rendimiento diario se vea afectado por la incomodidad y la dificultad de conciliar el sueño secundaria al Síndrome de Piernas Inquietas.

---

## REFERENCIAS

1. Benes H, Walters A, Allen R, Hening W, Kohnen R. Definition of Restless Legs Syndrome, How to Diagnose it, and How to Differentiate It from RLS Mimics. *Movement Disorders* 2007; S401-408.
2. Llana-González MA, Abella-Corral J, Aldrey-Vázquez JM, Aneiros-Díaz A, Arribi Macías M, Santos-García D. Síndrome de las piernas inquietas. *Rev Neurol*, 2009; S33-36.
3. Satija P, Ondo W. Restless Legs Syndrome. *CNS Drugs*, 2008; 497-18.
4. Hening W, Walters AS, Allen RP, et al. 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 Medicine*, 2004; 237-46.
5. Trotti LM, Bhadriraju S, Rye D. An update on the pathophysiology and genetics of restless legs syndrome. *Current Neurol Neurosc Report*, 2008; 281-87.
6. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, et al. Dopamine D2 receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). 71-4, s.l.: *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 93.
7. Baier PC, Trenkwalder C. Circadian variation in restless legs syndrome. *Sleep medicine* 2007; 645-50.
8. Connor J. Pathophysiology of Restless Legs Syndrome: Evidence for iron involvement. *Current Neurol Neurosc Report*, 2008; 162-66.
9. Villalibre-Valderrey M.I, Martínez-Orozco F.J. Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño. Master en Sueño: Fisiología y Medicina. Madrid 2007; 468-92.
10. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord*, 1995, 10:634-42.
11. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, et al. 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: 101-19.
12. Oertel W, Trenkwalder C, Zucconi M, benes H, Garcia Borreguero D, Bassetti C et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: Practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Movement Disorders*, 2007; S466-75.
13. Högl B, Zucconi M, Provini F. RLS, PLM, and their differential diagnosis. *Movement Disorders*, 2007; S414-19.
14. Alvarez MV, Driver-Dunckley EE, Caviness JN, Adler CH, Evidente VG. Case series of painful legs and moving toes: clinical and electrophysiologic observations. *Mov Disord* 2008; 30: 2062-6.
15. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Möller JC, Oertel WH. Validation of the "L DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006; 21: 133-39.
16. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19: 205-13.
17. Ferini-Strambi L. Treatment options for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 545-54.
18. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC. A controlled study of additional SR-L-Dopa in L-Dopa responsive RLS with late night symptoms. *Neurology* 1999; 52: 285-90.
19. Schlessinger I, Ravin PD. Dopamine agonists induce episodes of irresistible daytime sleepiness. *Eur Neurol* 2003; 49: 30-3.
20. Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergthold B, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a 6 week, multi-center, randomized, double blind study (Effect RLS Study). *Mov Disord* 2007; 22: 213-19.
21. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, et al. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled, six week dose finding trial in Europe. *Sleep Medicine* 2007; 9: 228-39.
22. Walters AS, Hening WA, Kavey N, et al. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988; 24: 455-8.
23. Trenkwalder C, Hundemer H-P, Lledo A, et al. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS-Study. *Neurology* 2004; 62: 1391-897.
24. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Long term follow up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Dis* 2001; 6: 1105-9.
25. Silber M, Ehrenberg B, Allen R, Buchfuhrer M, Earley C, Hening W, Rye D. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 916-22.
26. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double blind, cross over study. *Neurology* 2002; 59: 1573-79.
27. Milder MM, Browman CP, Menn SJ, et al. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep* 1986; 9: 385-92.
28. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Medicine*, 2009, pag. Article in press.