

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS Y MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE LOS MIEMBROS DURANTE EL SUEÑO

Dres. Ivana Zamarbide*, María C. Rodríguez-Oroz, Fernando Alonso-Frech, José Obeso

INTRODUCCIÓN

Dentro de los movimientos involuntarios patológicos que acompañan al sueño, tienen particular interés, sobre todo por su frecuente asociación, el síndrome de piernas inquietas (SPI) o *restless legs syndrome* y los movimientos periódicos de los miembros durante el sueño (MPMS) o *periodic limb movements in sleep*.

Posiblemente la primera descripción de éstos cuadros fue hecha por Willis (Thomas Willis, *London Practice of Physics*, 1685) que relacionó algunos trastornos severos del sueño con la presencia de «piernas inquietas», fenomenología que fue denominada en los siglos posteriores como *anxietas tibiaram* (Whittmack, 1861) y *leg jitters* (Allison, 1943) y asociado con trastornos mentales. El diagnóstico de histeria se mantuvo hasta que Ekblom en 1945 realizó la primera descripción detallada del cuadro en todos sus aspectos y lo llamó «síndrome de piernas inquietas», para distinguirlo de otras condiciones semejantes¹. Independientemente, Symonds, en 1953, describió los movimientos involuntarios de las piernas durante el sueño, denominándolos «mioclonías nocturnas»², que varios años más tarde, y con la realización de estudios polisomnográficos, se relacionaron con trastornos del sueño y se denominaron «movimientos periódicos en el sueño» o «movimientos periódicos de las piernas durante el sueño». Estos estudios revelaron que los pacientes con SPI tienen movimientos periódicos durante el sueño y que éstos movimientos pueden ocurrir también sin SPI. Actualmente, y dado que los movimientos pueden estar presentes también en los brazos, es más apropiado denominarlos «movimientos periódicos de los miembros durante el sueño» y reservar el término «movimientos periódicos de los miembros» (MPM) a aquellos que cumplen los mismos criterios, pero no se restringen al sueño³.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

Características clínicas

Las manifestaciones más frecuentes están resumidas en la tabla 1. El deseo de mover las piernas es una sensación desagradable referida como hormigueo, calambre, quemazón, tensión o incluso dolor, más comúnmente en la pantorrilla o plantas de los pies. El

compromiso de las extremidades puede ser unilateral o bilateral y simétrico, alternando entre ambos lados. Las piernas se comprometen más frecuentemente, pero entre 22-50% de los pacientes con SPI idiopático tienen también afectación de los brazos y manos, y si bien en sus características generales este grupo de pacientes con afectación de miembros superiores no representa una subpoblación, podría considerarse un marcador de gravedad de la enfermedad, ya que todos los pacientes que consultan con síntomas en miembros superiores tienen ya síntomas en las piernas⁴.

La inquietud motora lleva a una necesidad urgente e irresistible de mover los miembros para aliviarlos, generalmente dando vueltas en la cama, flexionando y estirando las piernas, caminando alrededor de la habitación; incluso algunos pacientes recurren a frotar sus piernas o tomar baños calientes o fríos para aliviarse.

El SPI es de presentación predominante en reposo o empeora con él, más comúnmente al momento de irse a la cama, con una mejoría parcial y transitoria con la actividad.

Las molestias pueden ocurrir a cualquier hora del día e independientemente de la actividad, pero empeoran principalmente al atardecer o por la noche (en patrón circadiano).

El Grupo de Estudio Internacional del SPI describe, agregados a estas 4 características principales, otros signos acompañantes que no son esenciales para el diagnóstico⁵.

Además de los movimientos que tipifican el cuadro clínico, los pacientes pueden tener MPMS, mioclonías verdaderas y movimientos involuntarios de los miembros mientras están despiertos y en reposo. Cerca del 50% de los pacientes con SPI tienen también movimientos involuntarios que son similares en apariencia a los MPMS, pero tienden a ser menos periódicos y se asemejan a mioclonías verdaderas por su velocidad. Ocurren casi exclusivamente en el reposo, cuando los pacientes están intentando dormirse y desaparecen cuando se ponen de pie y caminan. Al desaparecer con la actividad y no acompañarse de síntomas sensitivos, son menos molestos en general. Dado que no son verdaderamente mioclónicos, han sido denominados «disquinesias» (*resting dyskinesias while awake*).

Los trastornos del sueño y sus consecuencias consisten en dificultad para iniciar y mantener el sueño

*Departamento de Neurología y Neurocirugía. Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España.
Av. Pío XII 36. Pamplona. 31008. España. Tel. 948296280
Fax. 948296500. e-mail: izamarbide@unav.es

Tabla 1. Características clínicas del síndrome de piernas inquietas

1. Deseo de mover las piernas asociado generalmente con algún malestar definido.*
2. Inquietud motora.*
3. Empeoramiento con el reposo y al menos, mejoría temporal y parcial con la actividad.*
4. Empeoramiento nocturno.*
5. Trastornos del sueño.
6. Movimientos periódicos de los miembros durante el sueño.
7. Movimientos periódicos y aperiódicos de los miembros mientras está despierto y en reposo.
8. Historia familiar autosómica dominante presente algunas veces.
9. Examen neurológico normal en los casos idiopáticos; en formas secundarias puede haber evidencia de neuropatía o radiculopatía.
10. Comienzo a cualquier edad, con los individuos más afectados en edades medias o ancianos, curso típicamente progresivo y crónico, ocasionales remisiones, frecuente comienzo o agravamiento durante el embarazo.

* Necesarias para el diagnóstico

debido a molestias en los miembros, inquietud motora o movimientos involuntarios cuando despiertan y despertares frecuentes. A esto puede sumarse somnolencia diurna o cansancio, debido a la privación de sueño o simplemente al descanso no reparador^{5,6}.

Se han publicado varias familias con SPI desde la descripción original de Ekbom, quien describió 11 de 33 pacientes con síntomas moderados o intensos, los cuales tenían al menos un familiar con síntomas sensitivos en miembros inferiores. Otros estudios han encontrado porcentajes variables, pero en general, aproximadamente 50% de pacientes con SPI idiopático reportan una historia familiar positiva con al menos un familiar de primer grado afectado. En los estudios de familias amplias, el patrón de herencia más frecuente es el autosómico dominante, con penetrancia y expresividad variables e incluso una posible anticipación^{7,9-12}. Las variaciones de los porcentajes entre los distintos estudios son probablemente dependientes de la utilización de criterios más o menos estrictos al momento del diagnóstico.

El examen neurológico es generalmente normal en las formas idiopáticas y familiares. Puede haber signos de radiculopatía o neuropatía cuando está desencadenado, exacerbado o asociado con estas condiciones médicas.

El curso clínico es típicamente crónico y progresivo, con remisiones ocasionales, por períodos de tiempo variables, generalmente incompletos, independientemente de la medicación. Los individuos más afectados son los de mediana edad y ancianos, aunque distintos estudios describen entre 25-38% de los casos con comienzo antes de los 20 años y al menos 12-13,5% antes de los 10 años de edad^{7,8}. En niños es frecuentemente mal diagnosticado, confundándose entre otras cosas con dolores del crecimiento y déficit de atención y trastorno de hiperactividad (DATH), y pueden tener también MPMS con o sin SPI. Puede también manifestarse o agravarse durante el embarazo.

Epidemiología y clasificación

La prevalencia es difícil de estimar exactamente, ya que los distintos estudios epidemiológicos no han

sido realizados con criterios diagnósticos detallados o semejantes entre ellos ni en poblaciones homogéneas. Incluso muchos de ellos han usado solamente cuestionarios, reduciendo con esto la especificidad. No obstante, se estima una prevalencia de entre 2-15%, con mayor afectación de las mujeres y un incremento de la misma con la edad. En general, entre 10-25% de los afectados son casos graves que requieren tratamiento.

Es fundamental tener en cuenta que los errores diagnósticos son elevados y generalmente está infravalorado. Probablemente esta situación depende de que el diagnóstico de SPI es preponderantemente clínico, basado en un buen interrogatorio, y no hay tests capaces de establecerlo certeramente (éstos solamente ayudan a confirmarlo, a excluir otras patologías, a determinar su gravedad y a descubrir anomalías subyacentes potencialmente corregibles). Todo esto deriva en una terapéutica inapropiada o nula, y una percepción de malestar y falta de salud por parte del paciente^{1, 9, 17,18}.

El SPI se asocia frecuentemente con variadas condiciones médicas (tabla 2); cuando esto ocurre se define como secundario o sintomático; sin embargo, en la mayoría de pacientes no está asociado con estas condiciones y se considera primario o idiopático. Ambas formas tienen características clínicas casi idénticas, aunque en las formas idiopáticas la edad de comienzo es generalmente menor, la severidad de los síntomas frecuentemente fluctúa, pudiendo producirse una mejoría espontánea a veces por semanas o meses sobre todo en estadios iniciales, y tienen una historia familiar positiva en un porcentaje alto de los casos⁹.

Respecto al DATH, se ha documentado que los niños con este trastorno tienen mayor prevalencia de SPI, MPMS y movimientos no periódicos durante el sueño. También hay mayor prevalencia de síntomas de SPI en los padres de niños con DATH. Teniendo en cuenta estos hallazgos se postulan varias posibles explicaciones para relacionar ambos cuadros:

- La fragmentación del sueño que los movimientos ocasionan con sus correspondientes despertares, podría ser la causa de sus síntomas durante el día y de

Tabla 2. Condiciones asociadas con síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de los miembros durante el sueño.

Condiciones neurológicas	Condiciones sistémicas
Trastornos del sueño	Anemia
Narcolepsia	Deficiencia de hierro
Apneas del sueño	Otros trastornos hematológicos
Trastorno del comportamiento durante el sueño REM	Insuficiencia renal
Trastornos respiratorios relacionados con el sueño	Cáncer
Trastornos psiquiátricos y neurológicos	Artritis reumatoidea
Acatisia inducida por neurolepticos	Alcoholismo
Enfermedad de Parkinson	Fibromialgia
Parkinsonismos atípicos	Amiloidosis
Distonía con respuesta a la levodopa	Síndrome de fatiga crónica
Enfermedad de Huntington	Diabetes
Síndrome del hombre rígido	Síndrome de Sjögren
Síndrome de Isaacs	Insuficiencia vascular arterial y venosa
Esclerosis lateral amiotrófica	Deficiencia de folatos, vitamina B12, magnesio
Neuropatías periféricas	Embarazo
Mielopatías y otras lesiones medulares	Tóxicos
Radiculopatías	Químicos exógenos
Enfermedades desmielinizantes	Cafeína
Déficit de atención y trastorno de hiperactividad	Etanol
Trastornos convulsivos	Fármacos (levodopa, litio, neurolepticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos)
Hiperekplexia	
Tics	

sus trastornos escolares.

- La sensación de discomfort en las piernas debido al SPI podría empeorar cuando están sentados y llevarlos a levantarse y andar para aliviarla.

- Ambos cuadros están influenciados por factores genéticos, por lo que podrían compartir el mismo defecto.

- Otra hipótesis postula que podrían tener un déficit dopaminérgico común, ya que tanto fármacos estimulantes (con propiedades dopaminérgicas), como agentes dopaminérgicos propiamente dichos, mejoran los síntomas de SPI, MPMS y ADHD^{15,16}.

En concordancia con ésta última hipótesis, también se mantiene la dificultad en determinar la prevalencia del SPI en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), ya que ambas entidades comparten características clínicas como anomalías motoras relacionadas con el sueño y responden sintomáticamente a levodopa y agonistas dopaminérgicos. Esto apoya su origen común en un trastorno de la neurotransmisión dopaminérgica.

Diagnóstico diferencial

Calambres nocturnos que ocurren durante la vigilia o el sueño.

Acatisia inducida por neurolepticos: *neuroleptic-induced akathisia* (AIN): generalmente la necesidad de moverse en la AIN responde a una sensación interna de inquietud que no se circunscribe a las extremidades, están marchando desasosegados continuamente durante todo el día, no empeora por la noche, no presenta trastornos del sueño tan importantes y los MPMS pueden estar presentes pero en menor frecuencia e intensidad que en el SPI.

Piernas dolorosas y dedos movedizos: generalmente existe el antecedente de afectación periférica de cualquier naturaleza, hay dolor intenso en el pie o pierna afectados y movimientos serpenteantes, temblorosos, contracciones y retorcimiento de los extensores, flexores, aductores y abductores de los dedos, continuos o casi continuos, uni o bilaterales. En algunos casos pueden afectarse las manos en lugar de los miembros inferiores. Los movimientos pueden desaparecer algunas veces durante el sueño.

Neuropatía periférica o radiculopatía: ambos cuadros pueden considerarse dentro de las patologías a descartar por sus síntomas en miembros inferiores, pero particularmente las neuropatías deben recordarse por su asociación con el SPI. Permanece la controversia si como factor etiológico, desencadenante, o como patología asociada en un mismo defecto genético.

Síndrome de fasciculaciones musculares dolorosas tras el ejercicio: en el que generalmente predomina el dolor y los síntomas tienen clara mejoría y desaparición en reposo.

Otras condiciones que puedan producir síntomas sensitivos inespecíficos en miembros inferiores, como varicosidades, eritromelalgia y enfermedades arteriales periféricas.

MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE LOS MIEMBROS

Características clínicas y neurofisiológicas

Consisten en movimientos involuntarios regulares, uni o bilaterales, de extensiones repetitivas del primer dedo del pie, acompañados generalmente de flexión de las caderas, rodillas y tobillos (en algunos

casos también pueden afectarse los brazos), que no alcanzan la rapidez de una mioclonía y aparecen recurrentemente cada 5-90 segundos, principalmente en los estadios 1 y 2 del sueño no-REM y su frecuencia disminuye a medida que se profundiza el sueño. Cada movimiento periódico se asemeja a una respuesta refleja plantar extensora (signo de Babinski). Tienen generalmente una duración de 0,5-5 segundos y para ser llamados MPMS, deben ocurrir al menos 4 seguidos. Tienen variabilidad de noche a noche, aún en un mismo paciente. En una sola noche pueden ocurrir cientos de ellos, y pueden a su vez, interrumpir o no el sueño, causando insomnio o excesiva somnolencia diurna⁵. Contrariamente al SPI, los MPMS son frecuentemente asintomáticos, dado que el paciente usualmente no es consciente de sus movimientos y éstos son sólo evidenciados por su conyuge, de tal manera que, también contrariamente al SPI, sólo son puestos en evidencia luego del examen neurofisiológico: detección de los movimientos de las piernas o de la actividad muscular en una polisomnografía. Para evaluar la severidad del cuadro, pueden calcularse el número de MPMS que aparecen por hora de sueño (MPMS *index*), que cuando es mayor de 5 se considera clínicamente significativo. Más útil es aún calcular la cantidad de MPMS por hora de sueño que producen una corta reacción de despertar o un completo despertar (MPMS *arousal index*), que se considera significativo también cuando es mayor de 5 y sirve como parámetro de cuánta disrupción del sueño ocasionan. La naturaleza involuntaria de estos movimientos ha sido ampliamente demostrada, y con el registro poligráfico de los MPMS no se obtiene actividad cortical precediendo el movimiento (*Bereitschaftspotential*)^{13,14}, lo que excluye las formas comunes de mioclonías corticales como fuente de los movimientos involuntarios en el SPI.

Prevalencia

No es fácil determinar exactamente la prevalencia de los MPMS por las razones expuestas. Pueden ocurrir asociados o independientemente del SPI o de cualquier otra condición médica o neurológica. Pueden comenzar a cualquier edad (han sido documentados incluso en niños, adolescentes y adultos jóvenes) y muestran una incidencia en aumento con la edad. Se presentan en aproximadamente 5% de adultos entre 30-50 años y en aproximadamente 30% de mayores de 50 años. En pacientes con SPI la frecuencia de MPMS es muy alta, probablemente cerca del 80-100%³.

Condiciones asociadas

MPMS asociados a otros trastornos neurológicos o del sueño: han sido descritos en apneas del sueño, narcolepsia, trastorno del comportamiento durante el sueño REM, otros síndromes de insomnio crónico, distonía con respuesta a la levodopa, EP, parkinsonismos atípicos, acatisia inducida por

neurolépticos, síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington, síndrome del hombre rígido, síndrome de Isaac, enfermedad de motoneurona, hiperekplexia, mielopatías de diversas causas, neuropatía periférica, entre otros^{3,13} (tabla 2).

MPMS asociados a otras condiciones médicas: como anemia, leucemia en la infancia, insuficiencia renal, fibromialgia, abuso de alcohol, artritis reumatoidea, fármacos, disfunción eréctil y deficiencia de hierro^{3,13} (tabla 2).

Pueden ocurrir como una causa aislada de insomnio o excesiva somnolencia diurna, sobre todo en ancianos.

Diagnóstico diferencial

Los MPMS deben ser distinguidos de otros movimientos involuntarios que ocurren durante el sueño.

Distonía paroxística nocturna: en la cual el carácter de los movimientos es distónico, hay compromiso de otras partes del cuerpo, los movimientos son más prolongados y generalmente los pacientes despiertan a causa de sus ataques.

Epilepsia relacionada con el sueño: en el MPMS generalmente o casi exclusivamente se afectan sólo las piernas y los movimientos recurren de noche a noche invariablemente y en gran cantidad.

Trastorno del comportamiento durante el sueño REM y terrores nocturnos: estos cuadros tienen movimientos complejos, que involucran muchas partes del cuerpo; parecen ser voluntarios y los pacientes impresionan asustados durante los episodios, incluso pueden salir de la cama y andar.

Apneas del sueño: durante algunos episodios apneicos del sueño, pueden ocurrir despertares cíclicos y movimientos del cuerpo acompañantes; a veces, la distinción clínica es difícil y sólo puede hacerse polisomnográficamente.

Fenómenos normales como las sacudidas hípnicas.

Cualquier tipo de mioclonías.

ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS DEL SPI Y MPMS

El SPI idiopático ha sido atribuido a trastornos centrales y periféricos, pero el grado de interacción de ambos y por tanto su etiología, no están todavía aclarados. En los registros poligráficos de MPM diurnos no se obtiene una actividad cortical precediendo los movimientos, lo que excluye formas comunes de mioclonías corticales como fuente de los movimientos involuntarios en SPI¹⁴.

Están propuestos varios mecanismos; una hipótesis es que los MPMS se originen como consecuencia de fenómenos de desinhibición suprasegmentaria, que modulen una excitabilidad alterada a nivel espinal (aumentada). Usando estimulación magnética transcraneal con una técnica especial de dobles

pulsos, Tergau y col.¹⁹ encontraron una inhibición intracortical reducida en pacientes con SPI en músculos de la mano y del pie, sugiriendo que toda la corteza motora está desinhibida en SPI. Un estudio reciente²⁰ mostró una respuesta flexora patológica en pacientes con SPI más prominente durante el sueño, lo que indicaba una excitabilidad espinal aumentada, apoyando esta hipótesis.

Otros estudios con resonancia magnética funcional que han detectado activación de áreas cerebrales señalan el compromiso del núcleo rojo y del cerebelo durante la ocurrencia de MPM y al tronco cerebral como involucrado en la generación de éstos movimientos en SPI²¹.

Basados en la mejoría de los síntomas de SPI con sustancias que interactúan con los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico, adrenérgico y opioide, también se ha sugerido la alteración de estos sistemas como mecanismo subyacente. Hay varios indicadores que sugieren que una disfunción del sistema dopaminérgico puede jugar un papel preponderante en la patogénesis del SPI. Los agentes dopaminérgicos son más efectivos en el tratamiento del SPI, mientras que el uso de antagonistas dopaminérgicos está asociado con un aumento de su gravedad; los neurolépticos pueden inducir también acatisia, la cual comparte muchas características con el SPI. Estudios de neuroimagen funcional con tomografía por emisión de positrones y SPECT han encontrado alteraciones (aunque sutiles) en el sistema dopaminérgico de pacientes con SPI, claramente diferentes de los cambios marcados que se observan en la EP, pero que apoyan una disfunción dopaminérgica central^{22,23}

Hay coincidencia de SPI y MPM con otras patologías en las que también están involucradas anomalías del sistema dopaminérgico (narcolepsia, EP). Como los mecanismos dopaminérgicos participan en el control de la respuesta flexora espinal, los datos existentes son consistentes con la teoría de que el SPI es un trastorno de la función dopaminérgica.

Es también interesante el hecho de que la hora del día juega un papel importante, debido a variaciones circadianas de la gravedad de sus síntomas. Los pacientes con SPI experimentan un empeoramiento de los mismos entre la medianoche y las 2 o 3 de la madrugada. Es probable que a este nivel alteraciones circadianas de la neurotransmisión dopaminérgica, adrenérgica y opioide produzcan un trastorno crónico de la organización temporal del ciclo sueño-vigilia, desregulando el sueño o, por el mismo mecanismo, alterando fenómenos inhibitorios suprasegmentarios²⁴.

Con cierta frecuencia, en pacientes con SPI, se observan alteraciones en el adecuado mantenimiento del hierro, sobre todo aquellos en los que el síndrome es secundario: insuficiencia renal avanzada, embarazo, déficit de hierro. Esto genera la hipótesis de que

el SPI podría ocasionarse por una insuficiencia de hierro, y varios estudios séricos, de líquido cefalorraquídeo, imágenes, así como la respuesta al tratamiento intravenoso, hacen pensar que podría tratarse de una deficiencia de hierro cerebral²⁵. La gravedad de la sintomatología parece correlacionarse con los niveles de ferritina sérica, y el beneficio de los mismos (total o parcial), con el reemplazo de hierro cuando los niveles descienden por debajo de 45 mg/l. El hierro es un componente de los receptores dopaminérgicos (D²) y su carencia podría interferir con la función de los mismos; la enzima tirosina hidroxilasa (limitante en la síntesis de dopamina) requiere hierro, éstas y otras anomalías metabólicas proveen otro punto de convergencia para entender la relación de estos cuadros con la disfunción dopaminérgica²⁶.

TRATAMIENTO DEL SPI Y MPMS

El tratamiento farmacológico debe limitarse a los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos específicos. Siempre debe recordarse la existencia de formas secundarias, factores de riesgo, condiciones comórbidas y situaciones especiales, ya que el tratamiento de una condición asociada, causal o desencadenante, debe ser en ocasiones el primer paso terapéutico, pues algunos trastornos, al curarse, llevan implícita la resolución completa también del SPI (uremia, déficit de hierro).

Debe tenerse en cuenta también la repercusión del cuadro en la vida del paciente y la severidad de la sintomatología, ya que a veces medidas simples como una adecuada higiene del sueño, reducción de la actividad física previa al sueño, evitar sustancias (cafeína, alcohol, medicamentos) o comidas que se sabe que incrementan los SPI o MPMS, un baño caliente antes de acostarse, pueden aliviar o hacer desaparecer los síntomas en casos leves.

Terapias no farmacológicas

Han surgido generalmente del estudio de casos aislados o *trials* abiertos, entre las más nombradas: técnicas de *biofeedback* térmico, estimulación transdérmica, terapias de comportamiento para normalizar el régimen de sueño, escleroterapia (en los casos asociados a terreno varicoso).

Terapia farmacológica

Debe reservarse para pacientes con síntomas de intensidad moderada o grave y con frecuencia es necesario ensayar varios fármacos e incluso realizar asociaciones para alcanzar la eficacia.

Los agentes dopaminérgicos son los medicamentos de primera línea. Son útiles ya que mejoran todos los hallazgos cardinales del SPI: discomfort subjetivo, movimientos durante la vigilia, MPMS y calidad del sueño. Puede usarse levodopa con un inhibidor de la descarboxilasa, agonistas dopaminérgicos u otras

sustancias con efecto dopaminérgico²⁷.

La levodopa se utiliza comenzando a dosis bajas y divididas, antes de irse a la cama, o antes de irse a la cama y un suplemento durante la noche, o una dosis más temprana en el día para controlar los síntomas que aparecen en la tarde-noche. En general la necesidad de varias dosis a diferentes horarios o de más de 400 mg por día debe hacer plantear la necesidad de adicionar otro fármaco. El tratamiento con levodopa puede llevar con el tiempo a que se produzca un efecto rebote que es la tendencia de los síntomas a recurrir avanzada la noche, ocasionando un sueño con mala calidad, y el fenómeno de acrecentamiento, que es la tendencia de los síntomas a desarrollarse más temprano a lo largo del día y ser cada vez más graves o incluso propagarse a otros sitios, con la necesidad de aumentar progresivamente la dosis para obtener el mismo beneficio. La combinación de una formulación de levodopa estándar y una de levodopa de liberación retardada es mejor que la monoterapia con levodopa estándar en la reducción de los síntomas de SPI y de la frecuencia de MPMS, así como en la mejoría de los problemas en mantener el sueño, pero su impacto sobre el fenómeno de acrecentamiento no es todavía claro²⁸. Los efectos colaterales son los ya conocidos y el tratamiento a largo plazo no se acompaña de las complicaciones motoras que siguen al tratamiento de la EP.

Respecto a los agonistas dopaminérgicos, todos han sido evaluados en distintos estudios, con resultados ampliamente positivos: bromocriptina, pergolide, en el cual se han focalizado la mayoría de los ensayos²⁹⁻³¹, y en los últimos años el pramipexole y ropinirole también han demostrado ser eficaces³²⁻³⁶. También hay evidencia de que cabergolina, talipexole y apomorfina son útiles^{37,38}. La apomorfina es interesante, ya que ofrece la posibilidad de la administración parenteral, tanto para una prueba terapéutica, como para los pacientes que por alguna causa no pueden tomar medicación oral. La mayoría de los tratamientos comienzan con dosis bajas y se elevan progresivamente para evitar efectos secundarios; usualmente se indican en dosis divididas antes de irse a la cama. Las dosis aproximadas son entre 5-20 mg para bromocriptina, 0,10-0,75 mg para pergolide, hasta 1,5 mg para pramipexole y 0,5-3 mg para ropinirole, pudiendo aumentarse según la tolerancia. Los efectos secundarios son los mismos que para levodopa y hay que recordar la somnolencia que pueden ocasionar el pramipexol y ropinirol, sobre todo cuando se utilizan a dosis altas. Con los agonistas habitualmente no se produce rebote, pero el acrecentamiento puede verse también con dosis muy altas.

Otros agentes de efecto dopaminérgico como selegilina y amantadina han sido reportados como útiles, pero hay todavía poca experiencia con ellos.

Los opiáceos se usan en general como terapia de segunda línea o para pacientes con síntomas severos,

ya que se necesitan dosis relativamente altas; la mayoría deben ser administrados a intervalos cortos para lograr beneficio y puede ocurrir tolerancia, efectos adictivos o colaterales. El propoxifeno, la oxicodona y el tramadol son los más recomendados para su uso en la práctica diaria y en casos muy severos, y también se puede utilizar morfina²⁵.

En las benzodiazepinas su utilidad estriba en la mejoría de la calidad del sueño y reducción de la fragmentación del mismo. Tienen la desventaja de los efectos secundarios como depresión respiratoria, sedación diaria, confusión y adormecimiento que puede provocar caídas nocturnas, principalmente en ancianos.

Se utilizan clonazepan, triazolam, diazepam. Otros sedantes e hipnóticos nuevos como zolpidem o zopiclona, no han sido todavía evaluados en ensayos controlados.

Los anticonvulsivantes pueden utilizarse principalmente, cuando existen molestias sensitivas importantes o claro dolor. También deben usarse cuidadosamente en ancianos por sus efectos psicoactivos. Los propuestos como pautas son gabapentin, carbamacepina, ácido valproico y lamotrigina³.

Hay tratamientos cuya eficacia no está establecida, como la clonidina, cuyo beneficio parece estar sobre todo en los síntomas cuando están despiertos, previos al sueño y en mejorar la latencia del sueño. El baclofen, que parece reducir los despertares relacionados con MPMS, barbitúricos, precursores de la serotonina, beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos y otros cuyo efecto es anecdótico³.

Hay que tener en cuenta que la eficacia de los medicamentos varía de un paciente a otro, que frecuentemente hay que incrementar las dosis previas, asociar varios fármacos, realizar vacaciones de medicación o realizar varios cambios antes de lograr el éxito con un determinado tratamiento.

Es importante individualizar el tratamiento a pesar de los lineamientos generales. Un paciente con síntomas dolorosos asociados se beneficiará con anticonvulsivantes como gabapentin; los pacientes con síntomas sólo durante el sueño son candidatos a utilizar benzodiazepinas u otros sedantes, y si los síntomas duran toda la noche, puede ser necesario un agente dopaminérgico de larga acción como levodopa de liberación sostenida; pacientes con síntomas cuando están despiertos o inmediatamente al momento de irse a la cama pueden beneficiarse de clonidina u opiáceos; pacientes con síntomas por períodos largos, que comienzan temprano en la tarde y duran toda la noche, pueden necesitar dosis divididas o agentes dopaminérgicos de larga duración; si el paciente es hipertenso puede beneficiarse con clonidina; si va a realizar un viaje o enfrentarse a otra situación especial puede necesitar dosis adicionales.

CONCLUSIONES

Los trastornos del movimiento relacionados con el sueño y, en concreto, el síndrome de piernas inquietas, son manifestaciones frecuentes, posiblemente infradiagnosticadas en la práctica médica general e incluso en la consulta especializada de neurología. La respuesta terapéutica es excelente y la mayoría de los pacientes pueden lograr la resolución o un importante alivio en su sintomatología. Todo esto hace aún más necesaria la conveniencia de incrementar la sensibilidad del diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ekblom KA. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand (supp)* 1945;158:1-123
2. Symonds CP. Nocturnal myoclonus. *JNNP* 1953;16:166-71
3. Walters A. Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep. *Sillabus* 2000.
4. Martin Michaud BA, Allal Chabli, Lavigne G and Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15(2):289-93
5. Walters AS. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10(5):634-42
6. Walters A. Restless legs syndrome, periodic limb movement in sleep and other sleep related movement disorders. En: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 3rd ed. Williams and Wilkins, Baltimore 1998;601-21
7. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G et al. Clinical, polysomnographic and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with New Standard Criteria. *Mov Disord* 1997;12(1):61-5
8. Walters A, Hickey K, Maltzman J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the «night-walkers» survey. *Neurology* 1996;46(1):92-5
9. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47(6):1435-41
10. Walters AS, Picchietti D, Hening W et al. Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:1219-20
11. Trenkwalder C, Collado Seidel V, Gasser T et al. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 1996;11(4):389-94
12. Lazzarini A, Walters AS, Hickey K. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord* 1999;14(1):111-6
13. Wetter T, Pollmacher T. Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. *J Neurol* 1997;244(suppl1):537-45
14. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH et al. «Bereitschaftspotential» in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:95-103
15. Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA, Walters AS et al. Further studies on periodic limb movement disorders and RLS in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord* 1999;14(6):1000-7
16. Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S et al. Dopaminergic therapy in children with restless legs /periodic limb movement in sleep and AD-HD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatr Neurol* 2000;22(3):182-6
17. National Sleep Foundation. *Sleep in America 1999: National Sleep Foundation Omnibus Poll*. Washington, DC: National Sleep Foundation 1999. National Sleep Foundation 2000. Omnibus Sleep in America Poll 2000
18. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, et al. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-41
19. Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52(5):1060-3
20. Bara-Jiménez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallet M. Periodic limb movements in sleep. State-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54(8):1609-16
21. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41(5):639-45
22. Staedt J, Stoppe G, Kogler A et al. Nocturnal myoclonus syndrome (PMS) related to central dopamine D2 -receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:8-10
23. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome. 18 F-Dopa and 11 C -raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52(5):932-7
24. Trenkwalder C, Hening W, Walters A, Campbell S et al. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14(1):102-10
25. Allen RP, Earley C. Restless legs syndrome. A review of clinical and pathophysiological features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47
26. Earley CJ, Allen RP, Berard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000;62(5):623-8
27. Chesson AL Jr, Wise M, Davila D, Johnson S et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and PLM disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 1999;22(7):961-8
28. Collado-Seidel V, Kazenuadel J, Wetter TC, Kohnen et al. A controlled study of additional sr-L-Dopa in L-Dopa responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999;52:285-90
29. Earle CJ, Yaffee JB, Allen RP. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide in restless legs syndrome. *Neurology* 1998;51:1599-602
30. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:944-5031. Stiasny K, Wetter TC, Winkelmann J, Brandenburg U et al. Long-term effects of pergolide in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56(10):1399-402
32. Lin SC, Kaplan J, Burger CD, Fredrickson PA. Effect of pramipexole in treatment of resistant restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 1998;73:450-97
33. Becker PM, Ondo W, Sharon D. Encouraging initial response of restless legs syndrome to pramipexole. *Neurology* 1998;51:1221-1223.
34. Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2000; suppl 1:27-31.943
35. Ondo W. Ropinirole for restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14:138-40
36. Estivill E, de la Fuente V. Uso de ropinirol como tratamiento del síndrome de piernas inquietas. *Rev Neurol* 1999;28:962-3
37. Stiasny K, Robbecke J, Schuler P, Oertel WH. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2-agonist cabergoline-an open clinical trial. *Sleep* 2000;23(3):349-54
38. Inoue Y, Mitani H, Nanba K, Kawahara R. Treatment of periodic leg movement disorder and restless leg syndrome with talipexole. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53(2):283-5