

Síndrome de las piernas inquietas

Se evalúan las evidencias recientes sobre el diagnóstico, fisiopatología y tratamiento

Autor: Diego García-Borreguero, Irene Cano-Pumarega *BMJ* 2017;356:j104

Página 1



► Introducción

El síndrome de piernas inquietas (SPI; RLS por las siglas en inglés), también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom (WED), fue hasta hace poco una condición descuidada. Solo en las últimas décadas se ha investigado a este trastorno neurológico común que afecta el sueño y la salud, que se caracteriza por fuertes sensaciones de inquietud y seudoparestesias angustiantes en las piernas, particularmente durante el reposo. Por el contrario, los síntomas suelen mejorar o resolverse cuando el paciente comienza la actividad física. Los síntomas siguen un patrón circadiano y son peores durante la noche. Se ha demostrado que el SPI/WED representa una carga que reduce la calidad de vida relacionada con la salud. Los resultados son similares o peores que los de los pacientes con artrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión o accidente cerebrovascular.

Las mejoras en la descripción de los síntomas, la comprensión del fondo genético y de la fisiopatología del SPI/WED, y el descubrimiento de una respuesta a los agentes terapéuticos específicos ha contribuido a aumentar del tal modo el conocimiento del síndrome que hoy en día el mismo es aceptado en la comunidad médica como una verdadera entidad nosológica.

Hasta ahora, el tratamiento de primera línea fueron los agentes dopaminérgicos, pero actualmente se sabe que en muchos pacientes estos fármacos pueden conducir al fenómeno de aumento (agravación de los síntomas). Los médicos deben tener en cuenta los riesgos de tratar el SPI/WED con diferentes fármacos, reflejado en la evidencia más reciente, el consenso de expertos y las guías que se comentan más adelante.

► Epidemiología del SPI/WED

El SPI/WED es una condición común, con una variabilidad clínica considerable. Más de 50 estudios de prevalencia realizados en la población norteamericana han mostrado que el SPI/WED afecta al 5-10% de los adultos europeos y norteamericanos, y que en el 2-3% de ellos síntomas son moderados a graves. Las mujeres lo sufren 2 veces más que los hombres. La edad media de aparición es la tercera o cuarta década, pero no son raros los casos pediátricos, con una prevalencia del 2-4%.

► Raza, origen étnico, sexo y edad

Son pocos los estudios que han examinado la prevalencia del SPI/WED considerando la raza/etnia dentro de la misma población; los informes no comparativos han sugerido que la proporción de personas con SPI/WED, especialmente aquellas que con una presentación sintomática de al menos una vez al mes, es mayor entre las personas de raza blanca que en otras poblaciones.

En los adultos >35 años, el SPI/WED es 2 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, prácticamente no se observa diferencia en entre los sexos en pacientes adultos <35 años. El síndrome puede comenzar en cualquier momento, desde la infancia hasta prácticamente cualquier edad. Cuando el SPI/WED comienza al final de vida lo hace más rápido y con mayor probabilidad de estar asociado a otra condición médica como la neuropatía, la deficiencia de hierro o la enfermedad renal.

► Incidencia

Pocos estudios han evaluado la incidencia del SPI/WED y muestran que los casos nuevos son comunes, con una ocurrencia anual del 0,8 al 2,2% en la población general; sin embargo, la a remisión también es común. Un estudio japonés mostró que la frecuencia de los síntomas del SPI/WED mas no su gravedad, puede predecir la persistencia de

la condición.

► Principales incógnitas epidemiológicas

Aunque la mayoría de los estudios realizados durante los últimos 10 años ha utilizado los mismos criterios diagnósticos, lo han hecho en forma heterogénea. Por lo tanto, no existe una estandarización para regular la formulación de los criterios diagnósticos, incluida la falta de traducciones de las lenguas más frecuentemente habladas y la consideración de las versiones adaptadas. Esto podría haber contribuido a la gran variación en la prevalencia reportada en diferentes países, e incluso dentro del mismo país.

La mayoría de los estudios publicados en los últimos 15 años han sido transversales. Este tipo de estudio es adecuado para informar la prevalencia en general o en poblaciones específicas pero no es muy adecuado para el análisis de los factores de riesgo, lo que no permite establecer una secuencia temporal clara entre el inicio de un factor de riesgo dado y el inicio del SPI/WED, ya que ambos se evalúan en el mismo punto en el tiempo. Se requieren más estudios de cohortes en el campo de la epidemiología del SPI/WED para permitir la evaluación repetitiva de la misma población en el tiempo, además de brindar un mejor análisis de los factores de riesgo.

Por otra parte, la investigación epidemiológica necesita cubrir otros aspectos de la investigación del SPI/WED como la genética, la imagen cerebral y la fisiopatología; los nuevos hallazgos y los desarrollos técnicos deben integrarse a la investigación epidemiológica. La identificación de un número creciente de *loci* genéticos relacionados con el SPI/WED requiere la recolección de muestras de sangre y ADN siempre que sea posible, lo que permite la comparación de las frecuencias de los alelos en las poblaciones y la identificación de los factores de susceptibilidad genética que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad.

Las nuevas técnicas de imagen, especialmente la resonancia magnética funcional, representan herramientas prometedoras en un futuro cercano. Se necesitan estudios prospectivos de cohorte para evaluar el SPI/WED y otras condiciones, la confeccionar la historia médica, tomar imágenes, utilizar biomateriales, establecer factores de riesgo y estudios diagnósticos repetidamente a lo largo del tiempo para analizar la susceptibilidad genética, las vías biológicas potenciales, los cambios funcionales y estructurales del cerebro, los patrones de comorbilidad y los resultados reportados por el paciente, en un amplio número de los fenotipos.

► Definición clínica del SPI/WED

Según un consenso internacional de expertos, el diagnóstico del SPI/WED se hace basado en la presencia de síntomas clínicos. Dicho síndrome se caracteriza principalmente por síntomas neurosensitivos manifestados por fuertes sensaciones de inquietud y seudoparestésicas en las piernas. El SPI/WED se manifiesta típicamente cuando el paciente está en reposo; el estado de relajación o comodidad se asocia con una mayor probabilidad de que los síntomas ocurran.

Por el contrario, los síntomas suelen mejorar o resolverse cuando el paciente comienza la actividad física, ya que los pacientes con esos síntomas experimentarán un intenso deseo de moverse para aliviar el malestar. Por otra parte, los síntomas siguen un patrón circadiano y empeoran durante la noche. Su presentación también tiene una expresión variable influenciada por factores genéticos, ambientales y médicos. La frecuencia de los síntomas varía considerablemente, desde menos de 1 vez/mes o año hasta una frecuencia diaria; La gravedad oscila entre ligeramente molesto a incapacitante, y los síntomas también pueden remitir durante diferentes periodos de tiempo.

► Criterios diagnósticos actuales

La primera definición diagnóstica del SPI/WED basada en un consenso de expertos se desarrolló en 2003, en el grupo de trabajo de National Institutes of Health, lo que durante las décadas siguientes permitió el rápido desarrollo de investigaciones y tratamientos para el síndrome. La experiencia clínica acumulada desde entonces ha dado lugar a una actualización de los criterios diagnósticos, afirmando que el SPI/WED es un diagnóstico que se realiza al constatar patrones de síntomas con los 5 criterios diagnósticos básicos que figuran en el siguiente cuadro, utilizando especificadores clínicos donde corresponda. Para un diagnóstico positivo es esencial cumplir con 2 criterios diagnósticos.

Criterios diagnósticos para el SPI/WED

- 1.** Impulso de mover las piernas, usualmente acompañado, pero no siempre, por sensaciones incómodas y desagradables en las piernas. A veces el deseo de mover las piernas está presente sin sensaciones incómodas. Además de las piernas, pueden estar involucrados los brazos u otras partes del cuerpo. A menudo, el deseo de moverse y los síntomas sensoriales acompañantes se mezclan y es difícil de separarlos sintomática o temporalmente. Hasta el 30-50% de los pacientes describen sensaciones como dolorosas.
- 2.** El impulso de mover las piernas y cualquier sensación desagradable acompañante empieza o empeora durante los periodos de descanso o de

inactividad (como acostarse o sentarse). Cuando se examina con pruebas objetivas como la prueba de inmovilización sugerida, los pacientes con SPI/WED reportan síntomas sensitivos pronunciados en las piernas y movimientos periódicos de las piernas mientras descansan y al despertar, los que aumentan con la duración del descanso.

3. El deseo de mover las piernas y cualquier sensación desagradable se alivia totalmente por el movimiento, como caminar o estirarse, por lo menos mientras la actividad continúa. Los pacientes con SPI/WED suelen sentir cierto alivio sintomático casi inmediatamente con el inicio de la actividad o poco después. Por lo general, el simple hecho de moverse o caminar es suficiente. Los síntomas generalmente no retornan ni empeoran con la actividad continua. Cuando los síntomas son muy graves, el alivio a través de la actividad puede no ser notable, pero debe haber estado presente previamente.

4. El deseo de mover las piernas y cualquier sensación desagradable acompañante durante el descanso o la inactividad solo ocurre o empeora al anochecer o la noche. Los médicos deben preguntar acerca de los síntomas en reposo tanto por la mañana como durante el anochecer y la noche. La cuestión clínica crítica para este criterio consiste en determinar diferencias en la respuesta de los síntomas al descanso. Los pacientes con SPI/WED deben reportar menos síntomas durante el reposo matinal que en el reposo al anochecer o noche. Sin embargo, los pacientes con SPI/WED severo pueden tener síntomas implacables que persisten durante todo el día y la noche sin ninguna variación circadiana notable. En estos casos, los pacientes deben haber informado que este aumento circadiano/anochece-noche de los síntomas estuvo presente previamente, en el curso anterior de la enfermedad.

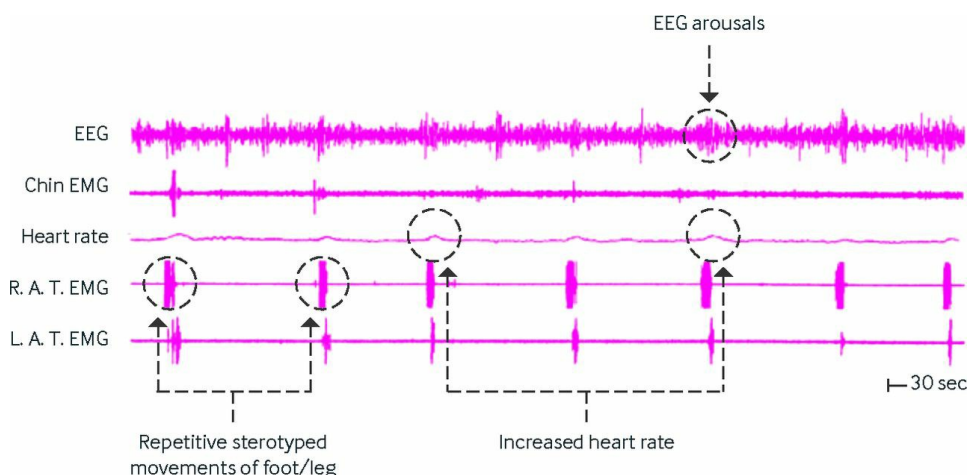
5. La aparición de las características anteriores no se explica solo por los síntomas primarios que representan otras condiciones médicas o del comportamiento (por ej., neuropatía, mialgia, estasis venosa, edema de las piernas, artritis, calambres en las piernas, molestia posicional o golpeteo habitual del pie). Estas condiciones, a menudo denominadas "simuladoras del SPI/WED", se han confundido comúnmente con el síndrome verdadero, particularmente en encuestas epidemiológicas, porque producen síntomas que cumplen, o por lo menos se acercan mucho, todos los criterios anteriores.

► Características que apoyan el diagnóstico

El SPI/WED tiene un síntoma motor—movimientos periódicos de las piernas (MPP)—y varios patrones clínicos comunes que pueden apoyar el diagnóstico, en particular cuando éste es dudoso.

◆ *Movimientos periódicos de las piernas*

Los MPP son repetitivos, estereotipados, con contracción de los flexores de las piernas que ocurre durante el sueño denominados movimientos periódicos de las extremidades del sueño (MPES)



Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño. La presencia de MPES repetitivos causa despertares que se observan en la electroencefalografía demostrando cómo contribuyen a la fragmentación del sueño. Por otra parte, se producen excitaciones simpáticas repetitivas, lo que podría conducir a largo plazo a la hipertensión y el aumento del riesgo cardiovascular.

Los MPP también pueden ocurrir durante la vigilia. Los MPES ocurren en casi el 80-89% de los pacientes con SPI/WED atendidos en un entorno clínico, mientras que los MPP durante la vigilia ocurren con una frecuencia similar. Contrariamente a las expectativas iniciales, los MPES no son la causa del trastorno del sueño en el SPI/WED—más bien pueden reflejar alguna otra biología del síndrome, parcialmente independiente de éste. Ocurren con cambios transitorios

importantes en el electroencefalograma, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, lo que puede reflejar un proceso subyacente que produce un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular, lo que ha sido observado en pacientes con SPI/WED en varios estudios pero no todos.

Los MPES, aunque de bastante especificidad en el SPI/WED, no son de gran sensibilidad, ya que aparecen en otras condiciones y por la acción de muchos fármacos, y son comunes entre los adultos >45 años. La presencia de MPES apoya el diagnóstico de SPI/WED cuando está presente en un grado mayor al esperado para la edad del paciente, en ausencia de evidencia de otras enfermedades o de fármacos que podrían inducirlos o agravarlos.

Por el contrario, los MPP durante la vigilia relajada, medidos por ejemplo mediante la prueba de la inmovilización sugerida, tienen una sensibilidad y especificidad elevadas para el SPI/WED, especialmente si se evalúan varias veces y se combinan con puntajes subjetivos de incomodidad en las piernas, en múltiples pruebas de inmovilización. La medición de los MPP durante la vigilia mediante la prueba de inmovilidad sugerida es también una forma válida y confiable de evaluar la gravedad y la respuesta al tratamiento del SPI/WED.

◆ **Respuesta al tratamiento dopaminérgico**

La mayoría de los pacientes con SPI/WED muestra al menos cierto beneficio inicial con los fármacos dopaminérgicos, como la levodopa y los agonistas dopaminérgicos. Grandes ensayos clínicos con diversas poblaciones de pacientes muestran una buena respuesta clínica a los agonistas de la dopamina en aproximadamente el 60-75% de los participantes. Así, en la práctica clínica general, la falta de respuesta al tratamiento dopaminérgico debería suscitar cierta duda acerca de la precisión del diagnóstico, pero no necesariamente lo excluye. Sin embargo, como la falta de respuesta a los fármacos dopaminérgicos es posible pero rara, es necesario controlar el cumplimiento, la dosis y los fármacos concomitantes.

◆ **Historia familiar**

Se ha observado que el SPI/WED ocurre comúnmente en las familias, indicando que se comparten importantes factores ambientales o genéticos de la enfermedad. El riesgo de SPI/WED es 6 veces más elevado entre los parientes de primer grado del paciente índice que en otras personas. Por otra parte, los estudios de gemelos han mostrado una concordancia elevada para el SPI/WED. La presencia de SPI/WED entre los parientes de primer grado apoya el diagnóstico.

◆ **Ausencia de somnolencia profunda diurna**

Los pacientes con SPI/WED moderada a grave tienen un tiempo de sueño corto pero generalmente no informan el nivel de somnolencia diurna que se esperaría para el grado de pérdida del sueño que experimentan. Habitualmente tendrán una elevación leve del puntaje de la Escala de Somnolencia Epworth, la que también puede ser normal. Por lo tanto, el exceso de despertares puede ser parte de la fisiopatología del SPI/WED.⁸⁰ La somnolencia profunda debe hacer sospechar otra etiología, como la apnea del sueño, la narcolepsia o un efecto farmacológico.

El síndrome puede ser visto como un espectro continuo con una contribución genética en un extremo y una importante contribución ambiental o de una enfermedad comórbida en el otro.

► **Condiciones comórbidas**

Las clasificaciones anteriores del SPI en primario y secundario son cada vez más cuestionadas, ya que sugieren una relación causal inadecuada. Aunque en ciertas condiciones (por ej., la deficiencia de hierro), el tratamiento de la enfermedad subyacente puede reducir o eliminar los síntomas del SPI/WED: el término SPI/WED comórbido parece ser más apropiado para la mayoría de las otras asociaciones. El síndrome puede ser visto como un espectro continuo con una contribución genética en un extremo y una importante contribución ambiental o de una enfermedad comórbida en el otro.

Las condiciones más consistentemente asociadas con el SPI/WED en los estudios epidemiológicos transversales son el embarazo, la deficiencia de hierro, la insuficiencia renal crónica, el trastorno depresivo, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Por otra parte, algunos estudios han encontrado asociaciones positivas con la enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular.

Los pocos datos de mortalidad existentes sugieren un riesgo de muerte mayor en mujeres con SPI/WED y posiblemente también en los pacientes con SPI/WED que sufren insuficiencia renal crónica. Sin embargo, la inferencia causal con todas estas asociaciones aún no ha sido dilucidada. Una revisión reciente del SPI/WED asociado con comorbilidades identificó una mayor prevalencia del SPI/WED solo en la deficiencia de hierro y la enfermedad renal.

► **Evolución clínica**

Una historia de remisión y recaída de los síntomas puede ser un posible indicador del curso posterior de la enfermedad. El patrón típico de un comienzo insidioso con progresión gradual a lo largo de los años hasta llegar a una enfermedad clínicamente significativa ocurre más comúnmente cuando la enfermedad comienza a una edad más temprana. Sin embargo, en algunos casos se reporta el desarrollo rápido de los síntomas durante meses a algunos años, con un grado variable de progresión después del inicio.

► ¿Qué se sabe sobre la causa del SPI/WED?

◆ **Genética**

El SPI/WED es un rasgo muy familiar pero genéticamente complejo, con una concordancia estimada del 54% al 69% en estudios de gemelos. Además de la vinculación genómica se han identificado al menos 8 *loci* de susceptibilidad para el SPI/WED: Estudios recientes de asociación del SPI/WED en todo el genoma (GWAS) en poblaciones de ascendencia principalmente europea identificaron 6 *loci* adicionales asociados con el SPI/WED, que están representados por polimorfismos de un solo nucleótido en los cromosomas 2p14, 6p21,2; 15q23; 9p24.1-p23 y 16q12.1.

A pesar de estos avances, aún es necesario desarrollar estudios genómicos. Los estudios publicados han comparado más bien tamaños pequeños (<6.000 casos) con aquellos que investigaron otros trastornos complejos, lo cual se ve reflejado en el número de *loci* de riesgo identificados. Por otra parte, las variantes en toda la frecuencia pueden contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad, incluyendo también las variantes de frecuencias bajas y raras, lo cual hasta ahora no ha sido evaluado por estudios genómicos del SPI/WED.

Sin embargo, la pregunta es ¿qué porcentaje de la herencia total del SPI/WED puede explicarse por estos 6 *loci* o por los marcadores asociados conocidos actualmente y por los alelos de riesgo. En 2 cohortes de Canadá y EE.UU. se han evaluado 6 marcadores de riesgo en grupos de casos y controles y asociaciones basadas en familias extendidas, y en ambos representan menos del 10% de la heredabilidad total. Hasta que sean identificadas las variantes exactas responsables de la asociación, estas mediciones deben considerarse solo aproximativas y presumiblemente tendrán mayor penetrancia y riesgo relativo.

◆ **Disfunción dopaminérgica**

El argumento más convincente a favor de del tratamiento de una disfunción dopaminérgica es la sorprendente mejoría de los síntomas con los fármacos dopaminérgicos. Sin embargo, nunca se ha aclarado totalmente cuál es el mecanismo de esa mejoría. Las imágenes cerebrales del sistema nigroestriado han dado lugar a resultados conflictivos, ya que la sustancia nigra no muestra pérdida de células en la autopsia. La mayoría de los estudios con tomografía computarizada por emisión de fotón único para evaluar la densidad del transportador de la dopamina han mostrado resultados normales, pero un estudio tomográfico por emisión de positrones mostró un descenso del número de transportadores de dopamina, posiblemente por disminución del número de transportadores de dopamina unidos a la membrana. Alternativamente, esto también podría ser un reflejo del aumento de la dopamina extracelular.

El número de receptores D2/D3 puede disminuir en las áreas mesolímbicas, como lo demuestra la unión a la racloprida. Por otra parte, la lesión del área A11 que da lugar a un aumento de la vía dopaminérgica que se proyecta hacia la médula espinal es hiperactiva en los ratones. Sin embargo, un estudio de autopsia en pacientes con SPI/WED no muestra una pérdida importante de células en la región hipotalámica A11. Los estudios neurofisiológicos han mostrado alteraciones en la excitabilidad medular con la disminución de la inhibición.

◆ **Deficiencia de hierro**

También se ha demostrado repetidamente que el SPI/WED se asocia a una deficiencia de hierro. En el SPI/WED idiopático, puede verse afectado el almacenamiento del hierro en el sistema nervioso central, mientras que el hierro sistémico puede ser normal. Los estudios cerebrales con resonancia magnética de pacientes con SPI/WED han mostrado una disminución del hierro en el mesencéfalo, y una correlación entre la disminución del hierro cerebral y la gravedad del SPI/WED.

Un estudio de autopsias halló que la H-ferritina estaba notablemente reducida, mientras que la L-ferritina tenía una morfología diferente. Otro estudio de autopsias halló que las concentraciones de la proteína reguladora del hierro (PRH)1 estaba disminuida en los cerebros de los pacientes con SPI/WED, mientras que la PRH2 estaba regulada. El mecanismo por el cual la deficiencia de hierro conduce a la disfunción dopaminérgica no está claro. El hierro tiene un efecto complejo sobre la función dopaminérgica. Es un cofactor para la tirosina hidroxilasa y es parte integrante de la función del receptor D2.

◆ **Papel de los opiáceos y otros neurotransmisores**

También podrían estar involucrados otros sistemas, como el opiáceo, el glutamato, la adenosina y los sistemas de hipocretina, y ser los futuros objetivos de la acción farmacológica.

► **Diagnóstico del SPI/WED**

◆ **Actualización de los criterios diagnósticos recientes**

El diagnóstico de SPI/WED se basa en la presencia de los 5 criterios diagnósticos descritos antes aunque los criterios de apoyo también deben ser evaluados. El diagnóstico clínico puede producir 16% de resultados positivos falsos y 15-20% de resultados negativos falsos. Incluso cuando se utilizan entrevistas estructuradas, el valor predictivo positivo de los criterios diagnósticos no excede el 86%. Por lo tanto, podrían requerirse pruebas objetivas adicionales para 1 de cada 7 pacientes, como la polisomnografía, el test de inmovilización sugerida y/o la actigrafía.

◆ **Evaluación médica adicional**

Existen varios procedimientos relativamente simples que pueden ayudar a excluir causas secundarias del SPI/WED, particularmente la deficiencia de hierro y la neuropatía periférica.

> Evaluación básica de laboratorio

Los análisis de laboratorio necesarios son el hemograma completo, los marcadores de las funciones renal y hepática, el metabolismo del hierro, la inflamación, la función endocrina (glucosa, hormonas tiroideas) y las vitaminas (B12, D y ácido fólico). También son necesarios los estudios bioquímicos básicos, con las mediciones séricas de glucosa, creatinina, urea, potasio, calcio y sodio.

Para el metabolismo del hierro, son de especial interés 2 variables:

- **Ferritina sérica:** las concentraciones bajas pueden preceder a la disminución de la ferremia. Las concentraciones séricas de ferritina <50 ng/ml (<50 µg/l) se han asociado al SPI/WED, incluso en ausencia de una disminución de la hemoglobina o de la ferremia.
- La concentración de transferrina soluble refleja la masa corporal total del receptor de transferrina celular. Su concentración elevada es considerada como la respuesta inicial a la disminución del aporte de hierro corporal.

> Evaluación urinaria

En los pacientes con riesgo de enfermedad renal, además del análisis de orina se debe determinar el clearance creatinina con la orina recolectada durante 24 horas, a fin de establecer el índice de filtrado glomerular. Alternativamente, la función renal puede ser determinada midiendo la creatinina sérica. La disminución de la función renal se asocia con el aumento de la prevalencia del SPIR/WED.

> Electromiografía y estudios de conducción nerviosa

El SPI/WED no es raro en varias enfermedades neurológicas como la disfunción de la médula espinal (Charcot-Marie-Tooth tipo 2, ataxias espinocerebelosas). La electromiografía y los estudios de la conducción nerviosa están indicados principalmente cuando se sospecha una neuropatía periférica de causa clínica.

> Otras investigaciones

Para confirmar la existencia de otros factores y condiciones, en ciertos casos se deben hacer pruebas complementarias extensas (resonancia magnética, análisis especiales del líquido cefalorraquídeo y del suero, ecografía venosa de las piernas), que pueden contribuir a los llamados "SPI/WED comórbidos", como la radiculopatía lumbosacra, la enfermedad de Lyme, la gammapatía monoclonal de significado indeterminado, la mielopatía o la mielitis, o bien, para hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades como la trombosis venosa profunda o la insuficiencia venosa crónica.

► **Actualización del manejo**

El tratamiento del SPI/WED debe iniciarse cuando los síntomas deterioran la calidad de vida del paciente, el funcionamiento diurno, el funcionamiento social o el sueño. Se debe aspirar a llenar por completo las reservas de hierro, maximizando los tratamientos no farmacológicos antes de iniciar el tratamiento del síndrome, aunque los pacientes con diagnóstico de SPI/WED ya habrán probado muchas opciones no farmacológicas al momento de buscar asistencia médica (por ej., actividades que los mantienen concentrados, cafeína y alcohol, baños calientes).

Considerar el uso de fármacos que conocidamente **exacerban** los síntomas del SPI/WED—antihistamínicos, antagonistas de la dopamina, fármacos anti-antinauseosos, antidepresivos, fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, neurolépticos, bloqueantes β, algunos anticonvulsivos y el litio. Por otra parte, se deben tomar otras medidas para asegurar que las concentraciones de ferritina se elevan por encima de los 50 ng/ml (suplementos orales de hierro y, en algunos casos, la administración intravenosa de hierro).

Se han evaluado varios fármacos a corto plazo para el SPI/WED bajo condiciones controladas. Sin embargo, este síndrome suele ser una enfermedad que dura toda la vida y aquí solo se mencionan los que han sido estudiados durante períodos mayores a 6 meses y han sido aprobados en la UE, EE. UU. y Japón (con excepción de la oxicodona de liberación extendida, no está aprobada en Japón).

◆ **Agentes dopaminérgicos**

> ***Pramipexol***

Se ha demostrado que el pramipexol es eficaz para el tratamiento del SPI/WED durante un máximo de 6 meses, según los resultados de un estudio de clase I, de 26 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (0,125-0,75 mg) versus placebo, en 331 pacientes con SPI. Se informó una mejoría en el puntaje de la Restless Legs Scale (Escala Internacional de Piernas Inquietas) de 13,8 para el pramipexol en comparación con 1,1 para el placebo¹, así como una mejoría en la escala Clínica Global Impression, en un 68,5% versus el 50% para los pacientes y, 62,3% versus 44,0% en la escala Patient Global Impression.

Probablemente el pramipexol es efectivo durante un año, sobre la base de evidencia de clase II (no hay placebo en la fase de largo plazo), de un estudio de 52 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado, realizado en 719 pacientes (pramipexol 0,25 y 0,5 mg/día), que informó un cambio en el puntaje de la International Restless Legs Scale comparado con -0,6 del placebo (pramipexol 0,25) y -3,2 (pramipexol 0,5). Los efectos adversos más frecuentemente observados con el uso del pramipexol son la somnolencia, las náuseas y el insomnio.

> ***Ropinirol***

El ropinirol ha demostrado ser eficaz para el tratamiento del SPI/WED durante 6 meses, según los resultados de una evidencia de clase I surgida de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 404 pacientes con SPI/WED idiopática severa (dosis media de 1,8 mg/día). La diferencia media ajustada de tratamiento en el puntaje de la International Restless Legs Scale fue -2,5 a las 26 semanas, y el cambio desde la línea de base fue -20,4 en la semana 67 para los pacientes restantes.

Probablemente es efectivo durante 1 año, según los resultados de 2 estudios prospectivos abiertos (dosis mediana de ropinirol de 1,6 o 2,0 mg/día). En el primer estudio, el puntaje total de la mencionada escala mejoró en 12 semanas comparado con la línea de base en la semana 52. El segundo estudio halló que el puntaje basal medio de la línea de base mejoró al final de la fase de doble ciego en 15,9 para el ropinirol y en 13,4 para el placebo, con una mejoría de 20,4 durante la fase de etiqueta abierta. Los efectos adversos incluyen náuseas, cefalea, fatiga, mareos y vómitos.

> ***Rotigotina***

La rotigotina se considera eficaz para el tratamiento del SPI/WED durante 6 meses, según la evidencia de clase I proveniente de 2 estudios doble ciego, aleatorizados que mostraron que las dosis de 2 y 3 mg fueron superiores al placebo en los pacientes con SPI/ WED idiopático de moderado a severo. Las mejoras en el puntaje total de la Escala comparadas con el placebo fueron 11,1 para 0,5 mg; 11,2 para 1 mg; 13,5 para 2 mg y, 14,2 para 3 mg. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones en el sitio de la aplicación, las náuseas, la cefalea y la fatiga.

▶ **Agentes no dopaminérgicos $\alpha 2\delta$ ligandos**

> ***Gabapentina enacarbil***

Aunque 7 estudios doble ciego han evaluado su eficacia para el tratamiento del SPI/WED y mostraron una mejoría promedio de la gravedad de los síntomas con dosis de 600 y 1200 mg/día, solo 1 de estos estudios de clase I cumplió con el criterio de los autores (duración mínima: 6 meses). Este estudio informó que 1200 mg/día de gabapentina enacarbil produjo una mejoría de 15,5 del puntaje de la Escala a las 24 semanas y que la recaída fue menos frecuente en el grupo de tratamiento activo comparado con el placebo (9% vs. 23%).

> ***Pregabalina***

A una dosis de 150-450 mg/día, la pregabalina es considerada eficaz para el tratamiento del SPI/WED durante 1 año, según la evidencia de clase I de un estudio aleatorizado, doble ciego que en 719 pacientes evaluó su eficacia y la incidencia de aumentar a más de 52 semanas,. La pregabalina redujo significativamente el puntaje de la Escala comparada con el pramipexol a las 52 semanas (-3,8 y -3,1, respectivamente). La tasa del fenómeno de aumento durante un período de 40 o 52 semanas fue significativamente menor con la pregabalina que con pramipexol a una dosis de 0,5 mg (2,1% vs. 7,7%), pero no a una dosis de 0,25 mg (2,1% vs. 5,3%).

> ***Opiáceos***

⇒ ***Oxicodona de liberación prolongada***

La oxicodona se considera eficaz para el tratamiento del SPI/WED resistente, según los resultados de un estudio de clase II de alta calidad, de 304 pacientes, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que duró 12 semanas seguido de una extensión de etiqueta abierta de 40 semanas (n = 197). La oxicodona-naloxona de liberación prolongada (5,0 mg/2,5 mg, 2 veces/día, a una dosis máxima de 40 mg/20 mg, 2 veces/día) demostró ser eficaz en el SPI/WED refractario a otros tratamientos. La mejoría en el puntaje de la Escala a las 12 semanas fue significativamente mayor con la oxicodona-naloxona de liberación prolongada que con el placebo y este efecto beneficioso continuó durante toda la extensión del estudio.

⇒ Metadona

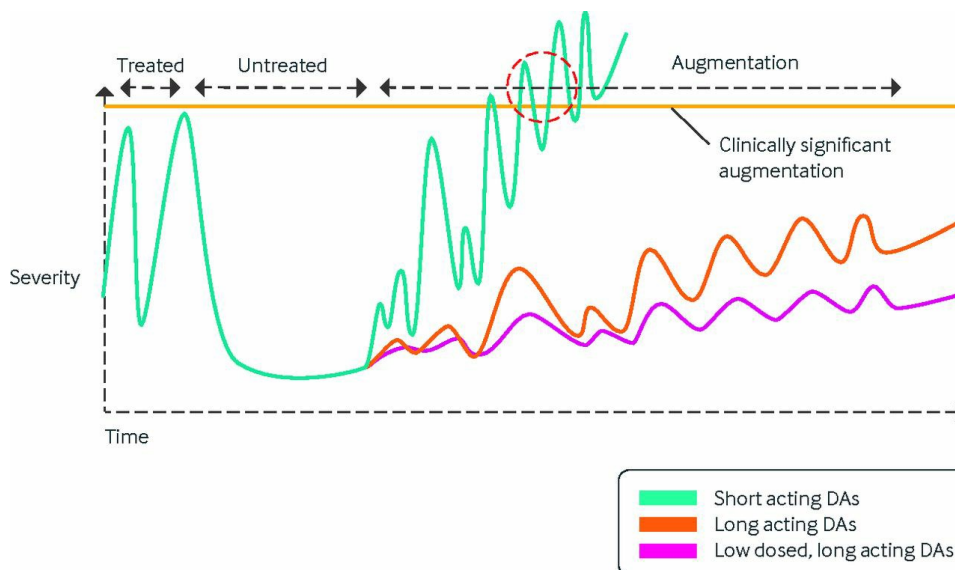
Dos estudios de baja calidad han comprobado un beneficio a partir del uso de metadona durante 2 a 10 años para el tratamiento de los pacientes con SPI/RLS refractarios a otros tratamientos. Un estudio retrospectivo de 10 años, longitudinal, de agonistas de la dopamina y de metadona comprobó que los pacientes que habían tomado metadona no interrumpieron el tratamiento ni aumentaron la dosis durante ese tiempo. Una serie de casos mostró que al menos el 75% de los pacientes (n = 29) tratados con metadona (dosis media de 15,5 mg/día) experimentaron una reducción de los síntomas del SPI.

► ¿Cuál es el tratamiento que funciona mejor?

Dos tipos de fármacos han sido investigados ampliamente para el tratamiento del SPI/WED: los agonistas de la dopamina y el $\alpha 2\delta$. Ambos han demostrado ser clínicamente eficaces para el tratamiento de los síntomas sensitivos. Los agonistas de la dopamina son más eficaces para el tratamiento de los MPP, mientras que los ligandos $\alpha 2\delta$ son efectivos en la afirmación del sueño. De hecho, los despertares asociados a los MPP responden igualmente bien a ambos tipos de fármacos. Sin embargo, grandes estudios de cohortes retrospectivos han examinado el tratamiento con agonistas dopaminérgicos a largo plazo (5-10 años) y mostraron mayores tasas dopaminérgicas sin mejoría en más del 40% de los pacientes.

Debido a la relación entre el tratamiento dopaminérgico y la pérdida progresiva de la respuesta, las guías internacionales más recientes recomiendan que Siempre que sea posible, el tratamiento inicial de elección debería ser $\alpha 2\delta$. La estrategia preventiva más eficaz consiste en no usar agentes dopaminérgicos a menos que sea necesario. Si se necesita un tratamiento dopaminérgico para reducir eficazmente los síntomas, se debe reducir la carga dopaminérgica utilizando la dosis eficaz más baja para el período de tiempo más corto posible.

Además, podría ser preferible un agonista de la dopamina de larga duración porque probablemente conlleva menor riesgo del fenómeno de aumento de los síntomas. El único ligando $\alpha 2\delta$ aprobado para el SPI/WED es la gabapentina enacarbil, pero aún no está disponible en Europa. Por otra parte, estudios recientes han comprobado la eficacia de los opioides para el tratamiento del SPI/WED resistente a los agonistas dopaminérgicos. Teniendo en cuenta estos datos nuevos se destaca la importancia de la dosis baja de un opioide (oxicodona de liberación prolongada o metadona) que puede ser considerado en los pacientes con síntomas severos.



Respuesta terapéutica durante el tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Al comienzo de del tratamiento con un agonista dopaminérgico cesan las fluctuaciones preexistentes en la gravedad y se obtiene el beneficio terapéutico inicial. Sin embargo, con una duración más prolongada, estas fluctuaciones volverán a surgir hasta que la gravedad coincida o incluso exceda a la anterior a cualquier tratamiento que se haya iniciado. Este proceso se llama *aumento dopaminérgico* y ocurrir en un tiempo variable. Existe un acuerdo general de que el tratamiento con agonistas de la dopamina de acción prolongada retrasa algo el proceso. Ciertamente, el uso de dosis bajas retrasa el proceso futuro y prolonga la respuesta terapéutica.

► Tratamiento prolongado del SPI/WED

Durante el tratamiento prolongado del SPI/WED, las concentraciones de ferritina plasmática deben mantenerse por encima de los 50-75 $\mu\text{g/ml}$, y administrar hierro por vía oral si es necesario. Los fármacos que exacerbaban el SPI/WED, como los antidepresivos, los antihistamínicos o los bloqueantes de la dopamina, deben evitarse si no son estrictamente necesarios. Se debe alentar a los pacientes a practicar una buena higiene del sueño, acostándose regularmente a la misma hora.

Si un paciente ya está bajo tratamiento con un medicamento dopaminérgico, se debe utilizar una dosis diaria acumulativa lo más baja posible, para controlar los síntomas del SP/WED más molestos mientras que la dosis diaria

total nunca debe superar los niveles máximos recomendados (pramipexol 0,5 mg, ropinirol 4 mg, rotigotina 3 mg).

Sin embargo, incluso las dosis bajas de los tratamientos dopaminérgicos también son riesgosas. Los médicos deben explicar a los pacientes que el objetivo del tratamiento no es erradicar completamente los síntomas, sino garantizar que no interfieran y se convierten en molestos. La dosis puede aumentarse con cautela, pero esto incrementará el riesgo de aumento de la gravedad de los síntomas. Si la dosis del fármaco dopaminérgico trae problemas se puede añadir un agente no dopaminérgico.

◆ **Tratamiento intermitente (no diario) del SPI/WED para prevenir el aumento de los síntomas**

El tratamiento diario del SPI/WED debe ser diferido siempre que sea posible hasta que los síntomas ocurran casi diariamente. Es importante tener como objetivo la dosificación intermitente, especialmente si los síntomas son poco frecuentes (<1-2/semana), o como tratamiento preventivo antes de condiciones predecibles de inmovilidad, como los viajes prolongados en automóvil o avión o los procedimientos médicos).

◆ **Uso de agonistas dopaminérgicos de acción más prolongada.**

Los agonistas dopaminérgicos de acción prolongada pueden causar menos fenómeno de aumento que los agonistas dopaminérgicos de acción más corta. Sin embargo, ya sea porque los agonistas de la dopamina de acción prolongada pueden en realidad ocultar el dicho fenómeno (por el tratamiento del primer síntoma típico del inicio temprano de los síntomas) sigue siendo controvertido, por lo que es difícil saber si realmente causan menos problemas de aumento y con menor frecuencia.

◆ **Fluctuación de los síntomas del SPI/WED**

Estudios longitudinales muestran que la intensidad de los síntomas del SPI/WED fluctúa y que algunos pacientes parecen experimentar la remisión espontánea. Por lo tanto, en los pacientes con antecedentes de síntomas de SPI/WED fluctuantes debe intentarse la reducción intermitente de la dosis, o incluso, su interrupción, lo cual puede ser apropiado para asegurar que los pacientes están siendo tratados con la dosis efectiva más baja.

◆ **Cambio a un agente dopaminérgico alternativo**

En general, no se considera útil cambiar un agonista de la dopamina por otro para prevenir (o tratar) el aumento de la gravedad de los síntomas, excepto para cambiar de levodopa a un agonista de la dopamina aprobado.

▶ **Empeoramiento de los síntomas**

El fenómeno de aumento, la principal complicación del tratamiento, fue descrito y definido por primera vez en 1996, cuando se informó en el 73% de los pacientes con SPI/WED tratados con carbidopa/levodopa. En este informe, la característica principal del aumento fue identificada como un empeoramiento de la gravedad de los síntomas manifestado por un inicio temprano de los síntomas, a la tarde o la noche en comparación con el período previo al inicio del tratamiento, lo cual, en el 50% de los pacientes, fue lo suficientemente grave como para requerir la modificación del tratamiento. Desde entonces se ha hecho un esfuerzo sustancial para refinar aún más los criterios que identifican y evalúan dicho aumento. Una Conferencia de consenso patrocinada por los National Institutes of Health en 2003 desarrolló una definición operacional del aumento basada en la experiencia clínica, que fue seguida por los criterios operacionales del Max Planck Institute en 2006.

Criterios para el aumento del Max Planck Institute

El aumento es un empeoramiento de la gravedad de los síntomas del SPI experimentado por pacientes sometidos a tratamiento para el SPI.

Los síntomas del SPI generalmente son más severos que los experimentados en la línea de base.

A. Características básicas (todas las cuales deben cumplirse):

1. El aumento de la gravedad de los síntomas se experimentó en 5 de los 7 días de la semana anterior
2. El aumento de la gravedad de los síntomas no se explican por otros factores tales como un cambio en el estado médico, estilo de vida o progresión natural del trastorno
3. Se supone que ha habido una respuesta positiva al tratamiento anterior. Además, tiene que haber cumplido B o C.

B. Persistencia (aunque no inmediata) de la respuesta paradójica al tratamiento:

La gravedad de los síntomas de SPI aumenta algún tiempo después del

aumento de una dosis y mejora algún tiempo después de una disminución de la dosis

C. Comienzo más temprano de los síntomas:

1. Una aparición más temprana de al menos 4 horas.
2. Una aparición más temprana (2-4 horas) de los síntomas que ocurre con 1 de los siguientes síntomas en comparación con el estado de los síntomas antes del tratamiento:
 - a. Menor latencia de los síntomas cuando está en reposo.
 - b. . Diseminación de los síntomas a otras partes del cuerpo.
 - c. La intensidad de los síntomas es mayor (o aumentan los MPP si se miden por polisomnografía o la prueba de inmovilización sugerida).
 - d. La duración del alivio por el tratamiento es más corta.

El aumento requiere que se cumplan los criterios A + B; A + C o A + B + C.

Más recientemente, un grupo de trabajo del International RLS Study Group (IRLSSG), juntamente con el European Restless Legs Syndrome Study Group (EURLSSG) y la Fundación RLS (RLSF), desarrollaron evidencia basada en el consenso para la prevención y el tratamiento a largo plazo del empeoramiento del SPI/WED inducido.

El aumento se manifiesta como un incremento lento pero progresivo de la gravedad de los síntomas y es difícil de diferenciar de los síntomas del SPI/WED mismo. Su naturaleza progresiva explica que no se haga evidente en forma inmediata después del inicio del tratamiento. Sin embargo, su probabilidad aumenta con la duración y la dosis utilizada, como se ha demostrado en un estudio que comparó 2 dosis de pramipexol. Esto hace que el aumento sea difícil de prevenir.

Por otra parte, un estudio reciente sugiere que el riesgo de trastorno del control de los impulsos es mucho mayor en los pacientes durante la fase de aumento. El aumento del SPI/WED que ocurre durante esta complicación terapéutica probablemente reduce las tasas de respuesta a futuras a agentes no dopaminérgicos como los ligandos $\alpha 2\delta$, aunque no se dispone de datos suficientes para establecerlo.

Las guías recientes IRLSSG/EURLSSG/RLSF buscan facilitar la identificación del fenómeno de aumento en la práctica recomendando que los médicos consideren su desarrollo cada vez que un paciente ha estado bajo un tratamiento estable y que requiera un tratamiento adicional por lo menos durante 6 meses. Para este fin, se deben responder 4 preguntas aún no validadas. Una respuesta afirmativa a cualquiera de ellas debería despertar en el médico la sospecha de dicho fenómeno.

1. ¿Los síntomas del SPI/WED aparecen más temprano que cuando se inició por primera vez el tratamiento farmacológico?
2. ¿Se necesitan ahora dosis más elevadas del fármaco para controlar los síntomas del SPI/WED comparadas con la dosis efectiva original?
3. ¿Ha empeorado la intensidad de los síntomas desde que comenzó el tratamiento?
4. ¿los síntomas se han extendido a otras partes del cuerpo (por ej., brazos) desde que comenzó el tratamiento?

Sin embargo, los síntomas iniciales de aumento merecen atención especial por parte de los clínicos, en particular porque en esta fase todavía pueden tomarse medidas. Las manifestaciones clásicas del aumento inicial son la progresión de las crisis de aumento durante el día, el aumento de la frecuencia o la intensidad de los síntomas, la duración más corta de los efectos del tratamiento, la aparición de síntomas en partes del cuerpo previamente no afectadas, empeoramiento de la eficacia o la calidad del sueño, aumento de los MPP durante el sueño o la vigilia, necesidad de tratamiento adicional o disminución general de la eficacia terapéutica.

Implicancias para el tratamiento inicial y la prevención y tratamiento del fenómeno de aumento

Como el aumento probablemente esté relacionado con la acción específica del sistema dopaminérgico, y este riesgo está fuertemente correlacionada con la dosis y la duración del tratamiento, *la estrategia más efectiva para prevenir el aumento es no utilizar el tratamiento dopaminérgico o al menos mantener la carga dopaminérgica lo más baja posible*. Otros factores que han sido reportados como un incremento del riesgo de aumento incluyen el bajo almacenamiento de hierro, la mayor gravedad de los síntomas del síndrome antes de comenzar el tratamiento, y una historia familiar de SPI/WED o ausencia de neuropatía.

◆ Garantizar la respuesta a largo plazo

El consenso es que la estrategia más eficaz es evitar el desarrollo del fenómeno de aumento del SPI/WED no utilizando agentes dopaminérgicos. Sin embargo, si por otras razones se prefiere dicho tratamiento, la carga dopaminérgica debe mantenerse en la dosis mínima efectiva posible durante el menor tiempo requerido. Por otra parte,

si es necesario el tratamiento diario se debe comenzar con un agonista de la dopamina, ya que estos fármacos probablemente tienen menor riesgo de aumento.

Si un paciente desarrolla aumento mientras toma un agente dopaminérgico, el objetivo final debería ser suspender el tratamiento, o por lo menos garantizar que la dosis de dopamina sea la más baja posible, con el fin de minimizar el riesgo adicional del fenómeno de aumento. Si esto se torna demasiado difícil, las pautas recientes recomiendan el tratamiento con una dosis baja de un agonista dopaminérgico y un ligando $\alpha 2\delta$.

► Tolerancia, trastornos del control de los impulsos, somnolencia, aumento de peso

Además del aumento, la experiencia clínica a largo plazo también ha mostrado la importancia de otros problemas hallados en el tratamiento de pacientes con SPI/WED, entre los que se incluyen el aumento de peso, el trastorno del control de los impulsos (TCI), las alteraciones del estado de ánimo, la pérdida de eficacia y la somnolencia.

Las pautas terapéuticas del IRLSSG recomiendan que al elegir las opciones deben tenerse en cuenta estos posibles problemas. Se ha informado que los TCI se desarrollan entre el 6% y el 17% de los pacientes con SPI/WED tratados con agonistas de la dopamina. Se piensa que los TCI ocurren más a menudo con dosis más elevadas de esos agentes y que los pacientes deben ser interrogados acerca de los TCI en cada visita. Si el TCI interfiere con la acción del medicamento, éste debe interrumpirse o al menos reducir la dosis a un nivel en el que dichos trastornos cesen. Se deben sustituir o agregar otros fármacos no dopaminérgicos.

► Guías

Las guías para el manejo del SPI/WED incluyen la de la American Academy of Neurology (2016), la Movement Disorders Society (2008), la American Academy of Sleep Medicine (2012), la European Federation of Neurological Societies/European Neurological Society (2012), y el International Restless Legs Study Group (2013, 2015 y 2016). Todas recomiendan el uso de fármacos para el SPI/WED grave.

Las guías publicadas en los últimos 5 años no solo incluyen estudios a corto plazo, sino también otros estudios a largo plazo. Como algunas de las complicaciones, especialmente el fenómeno de aumento, pueden observarse después del uso prolongado y convertirse en un factor crucial para el tratamiento de primera línea, las guías más recientes están más enfocadas a este aspecto.

La guía IRLSSG de 2013 ofrece una descripción detallada de todos los estudios a largo plazo publicados antes de esa fecha, pero no fue incluido un estudio a largo plazo sobre la oxiconona de liberación prolongada, que se publicó después de 2013. En 2016, las guías de aumento incluyeron un cambio en el tratamiento de primera línea recomendado (ligandos $\alpha 2\delta$), siguiendo los resultados de una comparación a largo plazo de un agonista de la dopamina con un ligando $\alpha 2\delta$.

► Tratamientos emergentes

Debido al riesgo del fenómeno de aumento proveniente de todos los dopaminérgicos administrados a largo plazo, la mayoría de los tratamientos nuevos se centra en las opciones no dopaminérgicas. Los estudios futuros deberán incluir tratamientos con hierro intravenoso y sustancias que actúen sobre la adenosina y el glutamato.

► Conclusión

El SPI/WED ha sido una condición olvidada, pero las investigaciones de las últimas décadas han llamado la atención de los médicos y ayudado a comprender la enfermedad. Hubo importantes avances en el campo de la genética y la fisiopatología. Desde una perspectiva terapéutica, aunque el tratamiento inicial con fármacos dopaminérgicos fue prometedor, las tasas de fracaso terapéutico a largo plazo son elevadas. Los ligandos $\alpha 2\delta$ y los opiáceos pueden ser útiles para llenar la brecha, pero todavía existe la necesidad de desarrollar nuevos fármacos que actúen sobre otros sistemas neurotransmisores importantes en la fisiopatología del SPI/WED.

Resumen y comentario objetivo: Dra. Marta Papponetti.

Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas:

1 Earley CJ, Heckler D, Allen RP. Repeated IV doses of iron provides effective supplemental treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005;6:301-5.

doi:10.1016/j.sleep.2005.01.008 pmid:15978514.

2 Winkelman JW, Redline S, Baldwin CM, Resnick HE, Newman AB, Gottlieb DJ. Polysomnographic and health-related quality of life correlates of restless legs syndrome in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2009;32:772-8.pmid:19544754.

3 Earley CJ, Silber MH. Restless legs syndrome: understanding its consequences and the need for better treatment. *Sleep Med* 2010;11:807-15.

doi:10.1016/j.sleep.2010.07.007 pmid:20817595.

- 4 Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-92. doi:10.1001/archinte.165.11.1286 pmid:15956009.
- 5 Kushida C, Martin M, Nikam P, et al. Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life. *Qual Life Res* 2007;16:617-24. doi:10.1007/s11136-006-9142-8 pmid:17268935.
- 6 Happe S, Reese JP, Stiasny-Kolster K, et al. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009;10:295-305. doi:10.1016/j.sleep.2008.01.002 pmid:18359664.
- 7 Abetz L, Allen R, Follet A, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004;26:925-35. doi:10.1016/S0149-2918(04)90136-1 pmid:15262463.
- 8 Durgin T, Witt EA, Fishman J. The humanistic and economic burden of restless legs syndrome. *PLoS One* 2015;10:e0140632. doi:10.1371/journal.pone.0140632 pmid:26501875.
- 9 Stevens MS. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease morbidity: burden, quality of life, cardiovascular aspects, and sleep[xvxi]. *Sleep Med Clin* 2015;10:369-73, xv-xvi. doi:10.1016/j.jsmc.2015.05.017 pmid:26329447.
- 10 Innes KE, Flack KL, Selfe TK, Kandati S, Agarwal P. Restless legs syndrome in an appalachian primary care population: prevalence, demographic and lifestyle correlates, and burden. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1065-75.pmid:24127151.
- 11 Salas RE, Kwan AB. The real burden of restless legs syndrome: clinical and economic outcomes. *Am J Manag Care* 2012;18(Suppl):S207-12.pmid:23330575.
- 12 Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord* 2011;26:114-20. doi:10.1002/mds.23430 pmid:21322022.
- 13 Ferro AM, Kuehl L. Adenosine triphosphate: nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase of pig liver. Purification and properties. *Biochim Biophys Acta* 1975;410:285-9. doi:10.1016/0005-2744(75)90231-4 pmid:1090.
- 14 Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. 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. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.025 pmid:25023924.
- 15 Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16:283-95. doi:10.1016/j.smr.2011.05.002 pmid:21795081.
- 16 Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents--the Peds REST study. *Pediatrics* 2007;120:253-66. doi:10.1542/peds.2006-2767 pmid:17671050.
- 17 Zhang J, Lam SP, Li SX, Li AM, Kong AP, Wing YK. Restless legs symptoms in adolescents: epidemiology, heritability, and pubertal effects. *J Psychosom Res* 2014;76:158-64. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.11.017 pmid:24439693.
- 18 Sawanyawisuth K, Palinkas LA, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE, Loreda JS. Ethnic differences in the prevalence and predictors of restless legs syndrome between Hispanics of Mexican descent and non-Hispanic Whites in San Diego county: a population-based study. *J Clin Sleep Med* 2013;9:47-53.pmid:23319904.
- 19 Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: a systematic review. *Sleep Med* 2011;12:623-34. doi:10.1016/j.sleep.2010.12.018 pmid:21752711.
- 20 Shi Y, Yu H, Ding D, Yu P, Wu D, Hong Z. Prevalence and risk factors of restless legs syndrome among Chinese adults in a rural community of Shanghai in China. *PLoS One* 2015;10:e0121215. doi:10.1371/journal.pone.0121215 pmid:25803876.
- 21 Burtscher C, Baxmann A, Kassubek J, et al. Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). *J Neurol Sci* 2014;346:121-7. doi:10.1016/j.jns.2014.08.007 pmid:25179877.
- 22 Szentkiralyi A, Fendrich K, Hoffmann W, Happe S, Berger K. Incidence of restless legs syndrome in two population-based cohort studies in Germany. *Sleep Med* 2011;12:815-20. doi:10.1016/j.sleep.2011.06.016 pmid:22063473.
- 23 Buchfuhrer MJ. Restless legs syndrome (RLS) with expansion of symptoms to the face. *Sleep Med* 2008;9:188-90. doi:10.1016/j.sleep.2007.02.013 pmid:17638589.
- 24 Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1:11-9.doi:10.1016/S1389-9457(99)00012-X pmid:10733616.
- 25 Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-41. doi:10.1212/WNL.47.6.1435 pmid:8960723.
- 26 Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin JL, et al. Incidence of restless legs syndrome and its correlates. *J Clin Sleep Med* 2012;8:119-24.pmid:22505854.
- 27 Kagimura T, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Inoue Y. Prospective survey on the natural course of restless legs syndrome over two years in a closed cohort. *Sleep Med* 2011;12:821-6. doi:10.1016/j.sleep.2011.04.012 pmid:22001218.
- 28 Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health International Restless Legs Syndrome Study Group. 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. doi:10.1016/S1389-9457(03)00010-8 pmid:14592341.

29 Cho YW, Shin WC, Yun CH, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* 2008;31:219-23.pmid:18274269.

30 Szentkiralyi A, Volzke H, Hoffmann W, Happe S, Berger K. A time sequence analysis of the relationship between cardiovascular risk factors, vascular diseases and restless legs syndrome in the general population. *J Sleep Res* 2013;22:434-42. doi:10.1111/jsr.12040 pmid:23374090.

31 Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med* 2013;14:675-84. doi:10.1016/j.sleep.2013.05.016 pmid:23859128.

32 Walters AS, Frauscher B, Allen R, et al. MDS Committee on Rating Scales. Review of diagnostic instruments for the restless legs syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED): critique and recommendations. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1343-9.pmid:25348242.

33 Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health International Restless Legs Syndrome Study Group. 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. doi:10.1016/S1389-9457(03)00010-8 pmid:14592341.

34 Winkelman JW, Gagnon A, Clair AG. Sensory symptoms in restless legs syndrome: the enigma of pain. *Sleep Med* 2013;14:934-42. doi:10.1016/j.sleep.2013.05.017 pmid:23948222.

35 Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Boothby L, Tzonova D, Larrosa O, Dunkl E. Validation of the multiple suggested immobilization test: a test for the assessment of severity of restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep* 2013;36:1101-9.pmid:23814348.

36 Hening WA, Walters AS, Wagner M, et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999;22:901-12.pmid:10566908.

37 Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597-602.pmid:10947027.

38 Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001;45:67-74. doi:10.1159/000052098 pmid:11244268.

39 Holmes R, Tluk S, Metta V, et al. Nature and variants of idiopathic restless legs syndrome: observations from 152 patients referred to secondary care in the UK. *J Neural Transm (Vienna)* 2007;114:929-34.doi:10.1007/s00702-006-0614-3 pmid:17238008.

40 Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:289-93. doi:10.1002/1531-8257(200003)15:2<289::AID-MDS1012>3.0.CO;2-E pmid:10752578.

41 Karroum EG, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2012;320:26-31.doi:10.1016/j.jns.2012.05.051 pmid:22704032.

42 Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2002;17:112-5. doi:10.1002/mds.10004 pmid:11835447.

43 Picchietti DL, Hensley JG, Bainbridge JL, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med Rev* 2015;22:64-77. doi:10.1016/j.smrv.2014.10.009 pmid:25553600.

44 Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-9. doi:10.1002/mds.870130220 pmid:9539348.

45 Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-5. doi:10.1002/mds.870120111 pmid:8990055.

46 Ferri R, Fulda S, Allen RP, et al. International and European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG). World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 standards for recording and scoring leg movements in polysomnograms developed by a joint task force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG). *Sleep Med* 2016;26:86-95. doi:10.1016/j.sleep.2016.10.010 pmid:27890390.

47 Sforza E, Juony C, Ibanez V. Time-dependent variation in cerebral and autonomic activity during periodic leg movements in sleep: implications for arousal mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2002;113:883-91. doi:10.1016/S1388-2457(02)00066-4 pmid:12048047.

48 Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Time course of arousal response during periodic leg movements in patients with periodic leg movements and restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1116-24. doi:10.1016/S1388-2457(03)00077-4 pmid:12804680.

49 Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59:1889-94. doi:10.1212/01.WNL.0000038348.94399.F6 pmid:12499479.

50 Ferri R, Zuconni M, Rundo F, Spruyt K, Manconi M, Ferini-Strambi L. Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and non-periodic leg movements during sleep. *Clin Neurophysiol* 2007;118:438-48. doi:10.1016/j.clinph.2006.10.007 pmid:17140849.

- 51 Sforza E, Pichot V, Cervena K, Barthelemy JC, Roche F. Cardiac variability and heart-rate increment as a marker of sleep fragmentation in patients with a sleep disorder: a preliminary study. *Sleep* 2007;30:43-51.pmid:17310864.
- 52 Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 1999;22:575-80.pmid:10450592.
- 53 Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2007;68:1213-8. doi:10.1212/01.wnl.0000259036.89411.52 pmid:17420405.
- 54 Giannaki CD, Zigoulis P, Karatzaferi C, et al. Periodic limb movements in sleep contribute to further cardiac structure abnormalities in hemodialysis patients with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2013;9:147-53.pmid:23372468.
- 55 Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee IA, Chokroverty S, Walters AS. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1923-30. doi:10.1016/j.clinph.2007.05.006 pmid:17588809.
- 56 Walters AS, Rye DB. Evidence continues to mount on the relationship of restless legs syndrome/ periodic limb movements in sleep to hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *Sleep* 2010;33:287.pmid:20337185
- 57 Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. *Circulation* 2011;124:1223-31.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038968 pmid:21859975.
- 58 Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35-42. doi:10.1212/01.wnl.0000287072.93277.c9 pmid:18166705.
- 59 Giannaki CD, Zigoulis P, Karatzaferi C, et al. Periodic limb movements in sleep contribute to further cardiac structure abnormalities in hemodialysis patients with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2013;9:147-53.pmid:23372468.
- 60 Cosentino FI, Arico D, Lanuzza B, et al. Absence of cardiovascular disease risk factors in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 2012;125:319-25. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01563.x pmid:21718253.
- 61 Bombois S, Derambure P, Pasquier F, Monaca C. Sleep disorders in aging and dementia. *J Nutr Health Aging* 2010;14:212-7. doi:10.1007/s12603-010-0052-7 pmid:20191256.
- 62 Dauvilliers Y, Rompre S, Gagnon JF, Vendette M, Petit D, Montplaisir J. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2007;30:844-9.pmid:17682654.
- 63 Pedrosa JL, Braga-Neto P, Felicio AC, et al. Sleep disorders in cerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(2A):253-7. doi:10.1590/S0004-282X2011000200021 pmid:21537570.
- 64 Fulda S, Rusakova I, Ferri R, et al. P6. Leg movements during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Neurophysiol* 2012;123:e104d
oi:10.1016/j.clinph.2012.03.056.
- 65 Winkelman J. High rates of periodic leg movements of sleep in REM-sleep behavior disorder raise more questions about the relationship between sleep-related movement disorders. Article reviewed: M.L. Fantini, M. Michaud, N. Gosselin, G. Lavigne, J. Montplaisir, Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation, *Neurology*, 59 (2002) 1889-1894. *Sleep Med* 2003;4:261-2doi:10.1016/S1389-9457(03)00066-2.*Mov Disord* 2002;17:112-5. doi:10.1002/mds.10004 pmid:11835447.
- 66 Hoque R, Chesson AL Jr. 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* 2010;6:79-83.pmid:20191944.
- 67 Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry* 2005;58:510-4. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.022 pmid:16005440.
- 68 Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, Philipsen A, Riemann D. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study. *Sleep* 2007;30:861-5.pmid:17682656.
- 69 Pennestri MH, Whittom S, Adam B, Petit D, Carrier J, Montplaisir J. PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. *Sleep* 2006;29:1183-7.pmid:17040005.
- 70 Claman DM, Redline S, Blackwell T, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Prevalence and correlates of periodic limb movements in older women. *J Clin Sleep Med* 2006;2:438-45.pmid:17557474.
- 71 Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;48:108-13. doi:10.1159/000062996 pmid:12187001.
- 72 Fulda S, Wetter TC. Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain* 2008;131:902-17. doi:10.1093/brain/awm244 pmid:17932100.
- 73 Xiong L, Montplaisir J, Desautels A, et al. Family study of restless legs syndrome in Quebec, Canada: clinical characterization of 671 familial cases. *Arch Neurol* 2010;67:617-22. doi:10.1001/archneurol.2010.67 pmid:20457962.

- 74 Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639-47. doi:10.1056/NEJMoa072743 pmid:17634447.
- 75 Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ. Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3(Suppl):S3-7. doi:10.1016/S1389-9457(02)00140-5 pmid:14592159.
- 76 Xiong L, Jang K, Montplaisir J, et al. Canadian restless legs syndrome twin study. *Neurology* 2007;68:1631-3. doi:10.1212/01.wnl.0000261016.90374.fd pmid:17485653.
- 77 Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ. Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study. *Twin Res* 2004;7:589-95. doi:10.1375/1369052042663841 pmid:15607009.
- 78 Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology* 2000;55:1404-6. doi:10.1212/WNL.55.9.1404 pmid:11087794.
- 79 Allen RP, Barker PB, Horska A, Earley CJ. Thalamic glutamate/ glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. *Neurology* 2013;80:2028-34. doi:10.1212/WNL.0b013e318294b3f6 pmid:23624560.
- 80 Gamaldo C, Benbrook AR, Allen RP, Oguntimein O, Earley CJ. Evaluating daytime alertness in individuals with Restless Legs Syndrome (RLS) compared to sleep restricted controls. *Sleep Med* 2009;10:134-8. doi:10.1016/j.sleep.2007.11.024 pmid:18226948.
- 81 Winkelmann JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006;7:545-52. doi:10.1016/j.sleep.2006.01.004 pmid:16740407.
- 82 Benediktsdottir B, Janson C, Lindberg E, et al. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life. *Sleep Med* 2010;11:1043-8. doi:10.1016/j.sleep.2010.08.006 pmid:20961808.
- 83 Saletu B, Anderer P, Saletu M, Hauer C, Lindeck-Pozza L, Saletu-Zyhlarz G. EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls. *Sleep Med* 2002;3(Suppl):S35-42. doi:10.1016/S1389-9457(02)00147-8 pmid:14592166.
- 84 Plazzi G, Ferri R, Antelmi E, et al. Restless legs syndrome is frequent in narcolepsy with cataplexy patients. *Sleep* 2010;33:689-94. pmid:20469811.
- 85 Trenkwalder C, Allen R, Hogl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology* 2016;86:1336-43. doi:10.1212/WNL.0000000000002542 pmid:26944272.
- 86 Chen NH, Chuang LP, Yang CT, et al. The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:170-8. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02067.x pmid:20447013.
- 87 Walters AS, Hickey K, Maltzman J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996;46:92-5. doi:10.1212/WNL.46.1.92 pmid:8559428.
- 88 Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69:1266-70. doi:10.1086/324649 pmid:11704926.
- 89 Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485-92. doi:10.1093/brain/awg137 pmid:12764067.
- 90 Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;74:876-85. doi:10.1086/420772 pmid:15077200.
- 91 Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, et al. A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006;67:900-1. doi:10.1212/01.wnl.0000233991.20410.b6 pmid:16966564.
- 92 Pichler I, Marroni F, Volpato CB, et al. Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am J Hum Genet* 2006;79:716-23. doi:10.1086/507875 pmid:16960808.
- 93 Kemlink D, Plazzi G, Vetrugno R, et al. Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13. *Neurogenetics* 2008;9:75-82. doi:10.1007/s10048-007-0113-1 pmid:18193462.
- 94 Levchenko A, Montplaisir JY, Asselin G, et al. Autosomal-dominant locus for Restless Legs Syndrome in French-Canadians on chromosome 16p12.1. *Mov Disord* 2009;24:40-50. doi:10.1002/mds.22263 pmid:18946881.
- 95 Winkelmann J, Czamara D, Schormair B, et al. Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1. *PLoS Genet* 2011;7:e1002171. doi:10.1371/journal.pgen.1002171 pmid:21779176.
- 96 Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007;39:1000-6. doi:10.1038/ng2099 pmid:17637780.
- 97 Schormair B, Kemlink D, Roeske D, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet* 2008;40:946-8. doi:10.1038/ng.190 pmid:18660810.

- 98 Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7. doi:10.1038/nature13595 pmid:25056061.
- 99 Robinson MR, Wray NR, Visscher PM. Explaining additional genetic variation in complex traits. *Trends Genet* 2014;30:124-32. doi:10.1016/j.tig.2014.02.003 pmid:24629526.
- 100 Winkelmann J, Schormair B, Lan X, Rye D, Rouleau G. The genetics of RLS. *Sleep Med* 2016; (forthcoming).
- 101 Provini F, Chiaro G. Neuroimaging in Restless Legs Syndrome[xi]. *Sleep Med Clin* 2015;10:215-26. xi. doi:10.1016/j.jsmc.2015.05.006 pmid:26329431.
- 102 Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61:304-9. doi:10.1212/01.WNL.0000078887.16593.12 pmid:12913188.
- 103 Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, et al. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep* 2011;34:341-7. pmid:21358851.
- 104 Oboshi Y, Ouchi Y, Yagi S, et al. In vivo mesolimbic D2/3 receptor binding predicts posttherapeutic clinical responses in restless legs syndrome: a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:654-62. doi:10.1038/jcbfm.2011.201 pmid:22234337.
- 105 Zhao H, Zhu W, Pan T, et al. Spinal cord dopamine receptor expression and function in mice with 6-OHDA lesion of the A11 nucleus and dietary iron deprivation. *J Neurosci Res* 2007;85:1065-76. doi:10.1002/jnr.21207 pmid:17342757.
- 106 Earley CJ, Allen RP, Connor JR, Ferrucci L, Troncoso J. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med* 2009;10:1155-7. doi:10.1016/j.sleep.2009.01.006 pmid:19307154.
- 107 Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Moller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain* 2004;127:773-82. doi:10.1093/brain/awh079 pmid:14985260.
- 108 Daubian-Nose P, Frank MK, Esteves AM. Sleep disorders: A review of the interface between restless legs syndrome and iron metabolism. *Sleep Sci* 2014;7:234-7. doi:10.1016/j.slsci.2014.10.002 pmid:26483934.
- 109 Allen RP, Barker PB, Wehrl FW, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-5. doi:10.1212/WNL.56.2.263 pmid:11160969.
- 110 Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004;62:1563-7. doi:10.1212/01.WNL.0000123251.60485.AC pmid:15136682.
- 111 Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47. doi:10.1097/00004691-200103000-00004 pmid:11435804.
- 112 Trenkwalder C, Ziegglansberger W, Ahmedzai SH, Hogl B. Pain, opioids, and sleep: implications for restless legs syndrome treatment. *Sleep Med* 2016;pii:S1389-9457(16)30238-6. pmid:27964861.
- 113 Ferre S, Earley C, Gulyani S, Garcia-Borreguero D. In search of alternatives to dopaminergic ligands for the treatment of restless legs syndrome: iron, glutamate, and adenosine. *Sleep Med* 2016;pii:S1389-9457(16)30214-3. pmid:27899234.
- 114 Allen RP, Mignot E, Ripley B, Nishino S, Earley CJ. Increased CSF hypocretin-1 (orexin-A) in restless legs syndrome. *Neurology* 2002;59:639-41. doi:10.1212/WNL.59.4.639 pmid:12196669.
- 115 Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med* 2009;10:976-81. doi:10.1016/j.sleep.2008.09.015 pmid:19185537.
- 116 Hornyak M, Hundemer HP, Quail D, Riemann D, Voderholzer U, Trenkwalder C. Relationship of periodic leg movements and severity of restless legs syndrome: a study in unmedicated and medicated patients. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1532-7. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.001 pmid:17531532.
- 117 Hornyak M, Kotterba S, Trendwalder C. Motor System and Sleep Working Group, German Sleep Society. Consensus statement from the German Sleep Society: indications for performing polysomnography in the diagnosis and treatment of restless leg syndrome. *Sleep Med* 2002;3:457-8. doi:10.1016/S1389-9457(02)00080-1 pmid:14664245.
- 118 Allen RP, Burchell BJ, MacDonald B, Hening WA, Earley CJ. Validation of the self-completed Cambridge-Hopkins questionnaire (CH-RLSq) for ascertainment of restless legs syndrome (RLS) in a population survey. *Sleep Med* 2009;10:1097-100. doi:10.1016/j.sleep.2008.10.007 pmid:19195928.
- 119 Ferri R, Manconi M, Rundo F, et al. A data-driven analysis of the rules defining bilateral leg movements during sleep. *Sleep* 2016;39:413-21. doi:10.5665/sleep.5454 pmid:26414897.
- 120 Cippa MA, Baumann CR, Siccoli MM, Bassetti CL, Poryazova R, Werth E. Actigraphic assessment of periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2013;22:589-92. doi:10.1111/jsr.12053 pmid:23530689.
- 121 Chokroverty S. Differential diagnoses of restless legs syndrome/ Willis-Ekbom disease: mimics and comorbidities[xii]. *Sleep Med Clin* 2015;10:249-62. xii. doi:10.1016/j.jsmc.2015.05.021 pmid:26329435.
- 122 Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*

123 Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, et al. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: association with ferritin levels. *Sleep Med* 2009;10:611-5. doi:10.1016/j.sleep.2008.09.007 pmid:19200780.

124 Cook JD. The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci* 1999;318:269-76. doi:10.1016/S0002-9629(15)40630-5 pmid:10522554.

125 Hogl B, Kiechl S, Willeit J, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005;64:1920-4. doi:10.1212/01.WNL.0000163996.64461.A3 pmid:15955944.

126 Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005;45:388-96. doi:10.1053/j.ajkd.2004.10.007 pmid:15685518.

127 Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, Salihi S, Terzano MG. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:1064-6. doi:10.1212/WNL.52.5.1064 pmid:10102430.

128 Iranzo A, Comella CL, Santamaria J, Oertel W. Restless legs syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Mov Disord* 2007;22(Suppl 18):S424-30. doi:10.1002/mds.21600 pmid:17534950.

129 Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, et al. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:2-9. doi:10.1002/mds.870100103 pmid:7885351.

130 Winkelman JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 3):8-14. pmid:16930377.

131 Hogl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C, et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011;12:351-60. doi:10.1016/j.sleep.2010.12.007 pmid:21354368.

132 Allen RP, Chen C, Winkelman J, et al. Long-term efficacy and augmentation assessment of an $\alpha 2\delta$ ligand (pregabalin) compared with a dopamine agonist (pramipexole) in restless legs syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.

133 Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, et al. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:742-52. doi:10.1016/j.sleep.2006.09.009 pmid:17512789.

134 Garcia-Borreguero D, Hogl B, Ferini-Strambi L, et al. Systematic evaluation of augmentation during treatment with ropinirole in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): results from a prospective, multicenter study over 66 weeks. *Mov Disord* 2012;27:277-83. doi:10.1002/mds.24889 pmid:22328464.

135 Hening WA, Allen RP, Ondo WG, et al. SP792 Study Group. Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord* 2010;25:1675-83. doi:10.1002/mds.23157 pmid:20629075.

136 Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, et al. SP790 Study Group. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:595-604. doi:10.1016/S1474-4422(08)70112-1 pmid:18515185.

137 Inoue Y, Hirata K, Uchimura N, Kuroda K, Hattori N, Takeuchi M. Gabapentin enacarbil in Japanese patients with restless legs syndrome: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Curr Med Res Opin* 2013;29:13-21. doi:10.1185/03007995.2012.746217 pmid:23121149.

138 Bogan RK, Bornemann MA, Kushida CA, Tran PV, Barrett RW. XP060 Study Group. Long-term maintenance treatment of restless legs syndrome with gabapentin enacarbil: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc* 2010;85:512-21. doi:10.4065/mcp.2009.0700 pmid:20511481.

139 Lal R, Ellenbogen A, Chen D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study to assess the pharmacokinetics, efficacy, and safety of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:165-73. doi:10.1097/WNF.0b013e318259eac8 pmid:22664749.

140 Lee DO, Ziman RB, Perkins AT, Poceta JS, Walters AS, Barrett RW. XP053 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2011;7:282-92. pmid:21677899.

141 Walters AS, Ondo WG, Kushida CA, et al. XP045 Study Group. Gabapentin enacarbil in restless legs syndrome: a phase 2b, 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:311-20. doi:10.1097/WNF.0b013e3181b3ab16 pmid:19667976.

142 Kushida CA, Walters AS, Becker P, et al. XP021 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of XP13512/GSK1838262 in the treatment of patients with primary restless legs syndrome. *Sleep* 2009;32:159-68. pmid:19238802.

143 Kushida CA, Becker PM, Ellenbogen AL, Canafax DM, Barrett RW. XP052 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. *Neurology* 2009;72:439-46. doi:10.1212/01.wnl.0000341770.91926.cc pmid:19188575.

144 Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:621-31. doi:10.1056/NEJMoa1303646 pmid:24521108.

145 Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, et al. RELOXYN Study Group. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2013;12:1141-50. doi:10.1016/S1474-4422(13)70239-4 pmid:24140442.

- 146 Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011;12:440-4. doi:10.1016/j.sleep.2010.11.002 pmid:21239226.
- 147 Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011;12:440-4. doi:10.1016/j.sleep.2010.11.002 pmid:21239226.
- 148 Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord* 2005;20:345-8. doi:10.1002/mds.20359 pmid:15580610.
- 149 Hornyak M, Scholz H, Kohnen R, Bengel J, Kassubek J, Trenkwalder C. What treatment works best for restless legs syndrome? Meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep Med Rev* 2014;18:153-64. doi:10.1016/j.smrv.2013.03.004 pmid:23746768.
- 150 Garcia-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep* 2014;37:635-43.pmid:24899755.
- 151 Mitterling T, Heidbreder A, Stefani A, et al. Natural course of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: long-term observation of a large clinical cohort. *Sleep Med* 2015;16:1252-8. doi:10.1016/j.sleep.2015.05.028 pmid:26429754.
- 152 Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012;13:1280-5. doi:10.1016/j.sleep.2012.08.004 pmid:23036265.
- 153 Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;21:1-11. doi:10.1016/j.sleep.2016.01.017 pmid:27448465.
- 154 Wijemanne S, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep Med* 2015;16:678-90. doi:10.1016/j.sleep.2015.03.002 pmid:25979181.
- 155 Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, et al. PANDA study group. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14:1161-70. doi:10.1016/S1474-4422(15)00243-4 pmid:26494524.
- 156 Mackie S, Winkelman JW. Long-term treatment of restless legs syndrome (RLS): an approach to management of worsening symptoms, loss of efficacy, and augmentation. *CNS Drugs* 2015;29:351-7. doi:10.1007/s40263-015-0250-2 pmid:26045290.
- 157 Trenkwalder C, Canelo M, Lang M, et al. Management of augmentation of restless legs syndrome with rotigotine: a 1-year observational study. *Sleep Med* 2015;pii:S1389-9457(15)02018-3.pmid:26896370.
- 158 Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-13.pmid:8723377.
- 159 Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. 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. doi:10.1016/j.sleep.2007.03.022 pmid:17544323.
- 167 Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87:2585-93.doi:10.1212/WNL.0000000000003388 pmid:27856776.
- 168 Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267-302. doi:10.1002/mds.22254 pmid:18925578.
- 169 Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al. American Academy of Sleep Medicine. 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.pmid:22851801.
- 170 Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, et al. European Federation of Neurological Societies European Neurological Society European Sleep Research Society. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385-9.doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03853.x pmid:22937989.
- 171 Ferre S, Earley C, Gulyani S, Garcia-Borreguero D. In search of alternatives to dopaminergic ligands for the treatment of restless legs syndrome: iron, glutamate, and adenosine. *Sleep Med* 2016;pii:S1389-9457(16)30214-3.pmid:27899234.
- 160 Heim B, Djamshidian A, Heidbreder A, et al. Augmentation and impulsive behaviors in restless legs syndrome: Coexistence or association? *Neurology* 2016;87:36-40. doi:10.1212/WNL.0000000000002803 pmid:27261093.
- 161 Garcia-Borreguero D. Dopaminergic augmentation in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: identification and management[xiii]. *Sleep Med Clin* 2015;10:287-92, xiii. doi:10.1016/j.jsmc.2015.05.020 pmid:26329438.
- 162 Mitterling T, Frauscher B, Falkenstein T, et al. Is there a polysomnographic signature of augmentation in restless legs syndrome? *Sleep Med* 2014;15:1231-40. doi:10.1016/j.sleep.2014.05.023 pmid:25129261.
- 163 Allen RP, Ondo WG, Ball E, et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med* 2011;12:431-9. doi:10.1016/j.sleep.2011.03.003 pmid:21493132.

- 164 Trenkwalder C, Hogl B, Benes H, Kohnen R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 2008;9:572-4. doi:10.1016/j.sleep.2007.07.020 pmid:17921065.
- 165 Ondo W, Romanyshyn J, Vuong KD, Lai D. Long-term treatment of restless legs syndrome with dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004;61:1393-7. doi:10.1001/archneur.61.9.1393 pmid:15364685.
- 166 Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep* 2010;33:81-7. pmid:20120624.
- 167 Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87:2585-93. doi:10.1212/WNL.0000000000003388 pmid:27856776.
- 168 Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267-302. doi:10.1002/mds.22254 pmid:18925578.
- 169 Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al. American Academy of Sleep Medicine. 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. pmid:22851801.
- 170 Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, et al. European Federation of Neurological Societies European Neurological Society European Sleep Research Society. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385-96. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03853.x pmid:22937989.
- 171 Ferre S, Earley C, Gulyani S, Garcia-Borreguero D. In search of alternatives to dopaminergic ligands for the treatment of restless legs syndrome: iron, glutamate, and adenosine. *Sleep Med* 2016;pii:S1389-9457(16)30214-3. pmid:27899234.

