

Síndrome de piernas inquietas.

Restless legs syndrome.

Luis Eduardo Gómez Víquez¹.
José Lee Chang Segura².

1 Médico general. Profesor de neuroanatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

2 Médico residente de neurología. Profesor de neuroanatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: Luis Eduardo Gómez Víquez. luis.gomezviquez@yahoo.com

Resumen.

El síndrome de piernas inquietas es una entidad frecuente, que afecta del 3 al 10% de la población general. Se caracteriza por la presentación de un cuadro de predominio nocturno de sensaciones desagradables en las piernas con urgencia inminente de realizar movimientos para producir alivio. A continuación, se discuten las características diagnósticas, etiología, fisiopatología e implicaciones terapéuticas en el contexto de la evidencia científica actual. Asimismo, se mencionan los diagnósticos diferenciales de esta patología, la cual, en la mayoría de sus casos podría diagnosticarse y manejarse sin problemas desde la atención primaria.

Palabras clave.

Piernas inquietas, movimientos periódicos de las piernas, dopamina, hierro.

Abstract.

Restless legs syndrome is a common condition, affecting 3 to 10% of the general population. It is characterized by the presentation of nocturnal predominant unpleasant sensations in the legs with imminent urgency to perform movements to produce relief. In this work, we discuss the diagnostic characteristics, etiology, pathophysiology and therapeutic implications in the context of current scientific evidence. Also, we mention the differential diagnoses of restless legs syndrome which, in most cases, could be diagnosed and treated easily in the primary care context.

Keywords.

Restless legs, periodic limbs movements, dopamine, iron.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección.

Se utilizaron las bases de datos Pubmed y Sciverse. Como palabras clave se utilizaron: “restless leg syndrome”; con o sin incluir: “epidemiology, genetic, etiology, pathophysiology, treatment, diagnosis, guidelines”. Se delimitó a trabajos en español o inglés y al período 2007-2017.

Introducción.

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno, caracterizado por la repetición de episodios, de predominio nocturno (usualmente después de acostarse), de sensaciones desagradables en las piernas y la subsecuente necesidad de realizar movimientos para producir alivio a las mismas. Los pacientes suelen describir este tipo de sensaciones de manera vaga y heterogénea, con diferentes calificativos como: “hormigueos”, “ardor”, “desesperación”, sensaciones urentes, “electricidad”, “prurito interno”, entre otras.¹

Es poco frecuente que el paciente relate como tal una sensación dolorosa, pero ante la dificultad para describir los síntomas, esto puede ser referido.² Las sensaciones descritas por los pacientes suelen ser de carácter profundo, con afectación preferente de las piernas, sobre todo la región de las pantorrillas. No obstante, en casos crónicos y progresivos, puede observarse afectación también de las extremidades superiores.³ La afectación de las piernas suele ser bilateral, y no sigue un patrón progresivo ascendente, lo cual lo diferencia de otras patologías como las neuropatías periféricas.⁴

Diagnóstico.

Los criterios diagnósticos del Grupo Internacional para el Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas fueron definidos en 1995 y revisados en 2002 por un grupo de estudio de los Institutos Nacionales en Salud (NIH) de los Estados Unidos. Para el diagnóstico certero deben cumplirse todos los criterios esenciales, los cuales se resumen en la tabla 1.^{1,4,5}

Criterios esenciales

Necesidad de mover las piernas, usualmente acompañado por sensaciones desagradables en las piernas.

Síntomas se desencadenan o empeoran con el reposo/inactividad.

Alivio parcial o total con el movimiento.

Síntomas solo se presentan en las tardes/noches o empeoran en este período.

Se han descartado otros cuadros.

Criterios de apoyo

Historia familiar de SPI.

Respuesta a drogas dopaminérgicas.

Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, (determinado por polisomnografía).

Características asociadas

Curso clínico crónico.

Examen neurológico normal.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para síndrome de piernas inquietas.¹

Epidemiología.

La prevalencia aproximada del síndrome ronda de un 3% al 10% de la población en diferentes estudios.^{1,5} Se ha evidenciado que la incidencia es mayor en mujeres que en hombres, observándose relaciones de hasta 2:1. Otro factor que se ha asociado es el aumento de la presentación del síndrome con la edad en estudios de poblaciones norteamericanas y europeas.⁶ Durante el embarazo, también ocurre un aumento de la población afectada, la cual ronda el 20%, de 2 a tres veces más que en la población de mujeres en general.⁷

Etiología.

El SPI suele clasificarse en formas primarias (idiopáticas) o secundarias, de acuerdo con la presencia o no de factores que se han evidenciado como relacionados a la expresión del mismo.

1. SPI primario.

El curso de esta variante tiende a ser crónico, con un incremento paulatino de la intensidad de los síntomas a través de los años y en el cual los pacientes no suelen desarrollar síntomas diurnos sino hasta los 40-60 años.¹ En la mayoría de estos casos se considera que puede existir un importante componente genético como parte de la etiología del síndrome, lo cual queda evidenciado clínicamente por el patrón de presentación a edades tempranas

(usualmente alrededor de los 20 años) y los perfiles de afectación familiar (hasta en 65% de los casos de SPI idiopático), así como la presencia de fenómenos de anticipación. En gemelos monocigóticos, existe concordancia de hasta 80% para SPI primario.⁸

Existe evidencia de que hasta en 90% de los casos familiares, hay un patrón de herencia autosómico dominante definido. A la fecha, se han descrito al menos 8 loci de susceptibilidad familiar al síndrome de piernas inquietas, sin genes claramente determinados, nombrados como RLS-1 al 8. De estos, a excepción del RLS-1, todos poseen patrones de herencia dominante. Estudios de asociación de genoma completo, han logrado identificar algunos genes asociados a formas familiares de SPI. Los principales son variantes de PTPRD, BTBD9, y MEIS1. Otros genes que se han correlacionado son el de la hemooxigenasa 1 (HMOX-1), el receptor de vitamina D3 (VDR) y el promotor de la alfa sinucleína; sin embargo, se requiere recabar más evidencia respecto a estos últimos.⁹

2. SPI secundario.

Dentro de las causas que se han relacionado al SPI secundario, se encuentran la deficiencia de hierro (causa más común), el embarazo, la enfermedad renal crónica, la artritis reumatoidea, además de condiciones dolorosas crónicas como la neuropatía diabética y la fibromialgia.³ El curso de los cuadros secundarios tiende menos a la cronicidad y a no requerir tratamiento después de corregida la causa de fondo.¹

La deficiencia de hierro es el factor causal más común del SPI secundario. Diversos estudios en pacientes afectados han encontrado reducciones en el nivel de niveles férricos en la sustancia nigra y el núcleo rojo a nivel del mesencéfalo. Por otra parte, se ha determinado que los niveles séricos bajos de ferritina, ya sea con o sin anemia asociada, se correlacionan con la incidencia del síndrome y/o la severidad de los síntomas. La corrección de los niveles de reservas férricas mediante la suplementación de hierro, favorece la reducción de la severidad o incluso la resolución del cuadro.^{8,10}

La incidencia de SPI en pacientes con ferropenia (definido como un nivel de ferritina menor a 50 ug/L u otras alteraciones en los índices férricos) alcanza hasta un 30%. El hierro es un cofactor importante en la producción de dopamina a nivel de la sustancia nigra, sobre todo para la acción de la tirosina beta hidroxilasa, por lo que las reducciones en su disponibilidad pueden explicar en parte la respuesta terapéutica del SPI a las drogas dopaminérgicas.^{1,11}

Después de la deficiencia de hierro, las dos causas más frecuentes de SPI secundario son el embarazo y la enfermedad renal. Un aspecto importante por tomar en consideración es que, tanto el embarazo como las nefropatías, constituyen condiciones de depleción de las reservas de hierro, la primera por aumento de las demandas materno-fetales y la segunda por la disminución de la captación periférica y alteraciones en factores quimiotácticos e inflamatorios.¹² Se estima que hasta un 20-25% de las mujeres embarazadas pueden presentar síntomas de SPI durante el embarazo y que ceden durante el puerperio.⁸

En cuanto a la enfermedad renal crónica, la incidencia de SPI es particularmente alta en pacientes que se encuentran en hemodiálisis. Un tema de discusión es el traslape entre la neuropatía periférica urémica y el SPI. Existe evidencia de que, posterior al trasplante la mayoría de nefrópatas persisten con síntomas propios de la neuropatía periférica, sin embargo, presentan resolución de las molestias propias del SPI, lo que apoyaría que ambas son dos condiciones distintas entre sí.¹²

En la tabla 2 se resumen algunas de las condiciones relacionadas al SPI secundario, dentro de las cuales llama la atención una serie de fármacos asociados al empeoramiento de los síntomas. Dentro de los mismos, destacan los antidopaminérgicos de acción central, como antipsicóticos y antieméticos, así como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.¹

Deficiencia de hierro con o sin anemia.
 Embarazo.
 Insuficiencia renal avanzada.
 Neuropatía periférica y radiculopatías.
 Diabetes mellitus con o sin neuropatía diabética.
Síndromes dolorosos crónicos: artritis reumatoidea, fibromialgia.
 Patologías psiquiátricas: depresión, ansiedad, acatisia, déficit atencional con hiperactividad, psicosis.
Medicamentos: difenhidramina, metoclopramida, antipsicóticos típicos y atípicos (fenotiazinas, olanzapina, risperidona), inhibidores de la recaptura de serotonina.
Enfermedades neurológicas: Parkinson, Síndrome de la Tourette, Charcot-Marie-Tooth, neuropatías periféricas.
 Disfunción tiroidea.

Tabla 2. Condiciones asociadas a SPI secundario.^{1,13}

Fisiopatología.

Alteraciones en la neurotransmisión.

Existe una cantidad vasta de literatura que refleja la eficacia de los fármacos dopaminérgicos en el control de los síntomas del SPI. Dentro de las principales vías fisiopatológicas para explicar el síndrome, se encuentra la disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica a nivel del sistema nervioso central. Se ha comprobado que la dopamina y otras aminas biógenas, poseen efectos reguladores sobre la neurotransmisión de vías motoras. Esto se ha demostrado mediante modelos de neuroplasticidad cortical. En estos se observa una disminución en la excitabilidad de neuronas ante la electroestimulación cerebral posterior, a la exposición a bajas dosis de dopamina. Por su parte, la estimulación de receptores serotoninérgicos 5-HT generarían una respuesta de hiperexcitabilidad neuronal.¹⁴

Otro de los fenómenos fisiopatológicos explicados mediante los sistemas sinápticos dopaminérgicos, corresponde al fenómeno de aumentación. Esta característica consiste en que, después de tiempos

prolongados, y sobre todo a dosis altas de fármacos dopaminérgicos, se puede presentar un aumento en los síntomas o el período del día que abarcan. Tal fenómeno se presenta más comúnmente con el uso de levodopa.^{3,15} Una de las teorías para explicar dicho fenómeno se fundamenta en los efectos diferidos de los subtipos de receptores dopaminérgicos, donde los receptores de subtipo D1 y D5, acoplados a proteínas Gs, favorecen respuestas estimulantes. Los subtipos D2, D3 y D4, mediante proteínas Gi, inducen una respuesta inhibitoria. La regulación selectiva en la expresión de algún subtipo de receptor, así como la variabilidad en los trenes de estimulación sináptica, de determinadas frecuencias e intensidades, serían los condicionantes del alivio o empeoramiento relativo de los síntomas.¹⁴

Disminución en las reservas de hierro.

La literatura señala que los niveles bajos de ferritina en suero y líquido cefalorraquídeo se correlacionan con la sintomatología del SPI. Se ha demostrado en estudios de resonancia magnética en pacientes con SPI, la disminución en los niveles de hierro en la sustancia nigra, así como por estudios histopatológicos postmortem. Esto está relacionado también a la severidad del cuadro, tanto en casos primarios como secundarios.¹⁶ El hierro es un cofactor de la enzima tirosina hidroxilasa beta, lo cual también puede vincularse a la teoría dopaminérgica del síndrome. Activación funcional selectiva.

Existen estudios de resonancia magnética funcional in vivo, que han determinado la activación de diversas áreas funcionales cerebrales en casos de SPI. Dentro de las principales regiones, en que se ha documentado el aumento en la actividad, destacan la corteza del cíngulo, los giros pre y post central, el tálamo y el cerebelo. Actualmente, se investiga si la activación de dichas áreas corresponde a un proceso nosológico primario o secundario a la activación anormal por parte de otras redes sinápticas.¹⁷

Alteraciones del sueño asociadas.

Una de las principales asociaciones al SPI son los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (mioclono nocturno). Corresponde a un fenómeno con sacudidas repetitivas de las extremidades

inferiores (con afectación principalmente del grupo muscular tibial anterior), de frecuencia aproximada a cada 20-90s durante el sueño. A diferencia de los movimientos propios del SPI, el paciente no tiene consciencia de ellos, y muchas veces se detecta por el relato de algún familiar o el compañero de cama. El trastorno puede presentar despertares frecuentes con fragmentación del sueño. A diferencia del SPI, para su diagnóstico, deben documentarse las sacudidas de las piernas por medio del registro electromiográfico de la polisomnografía.²

Se ha encontrado que hasta un 80% de los pacientes con SPI llegan a presentar movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, lo cual se convierte en un importante dato objetivo para sustentar el diagnóstico. Del total de pacientes con movimientos periódicos de piernas durante el sueño, solo un 20 a 30% tienen síndrome de piernas inquietas, por lo cual es un marcador específico, pero poco sensible de SPI.¹⁸

Los pacientes con SPI suelen aquejar dificultad para conciliar y mantener el sueño, sobre todo al inicio de la noche y hasta las primeras horas de la madrugada. A pesar del acortamiento del tiempo de sueño, la literatura señala que no se presenta un patrón severo de somnolencia diurna, por lo que el insomnio como tal, es la principal queja del paciente.¹⁹

Estudios complementarios.

Dentro de la evaluación básica del síndrome de piernas inquietas se deben incluir estudios en suero, como hemograma, índices férricos (hierro sérico, ferritina, capacidad de fijación de transferrina e índice de saturación de transferrina) con el fin de descartar deficiencia de hierro como causante. Asimismo, se recomienda la evaluación de pruebas de glucemia, función tiroidea y función renal.¹

Las pruebas de velocidad de conducción nerviosa deben reservarse para casos en que la clínica sugiera neuropatía periférica. Asimismo, el estudio de polisomnografía es útil, básicamente, para detectar los movimientos periódicos durante el sueño o descartar otras patologías.¹⁹

Tratamiento.

Las distintas guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento del SPI solo en casos que afecten el sueño o las actividades diurnas de manera importante, para lo cual se puede recurrir, por ejemplo, al uso de diarios donde se documente la frecuencia y severidad de los síntomas. En el caso de SPI secundario, debe intentarse corregir las causas de fondo; por ejemplo, cuando se documenta deficiencia de hierro. Dentro de las principales pautas terapéuticas se encuentran las siguientes:

1. Fármacos dopaminérgicos.

Las drogas agonistas dopaminérgicas como ropinirol, pramipexol, cabergolina y rotigotina, cuentan con un nivel de recomendación A, que respalda su efectividad en el tratamiento del SPI. Diversas guías recomiendan dichos medicamentos como terapia de primera elección para el SPI, con resolución de síntomas en 70-90% de los pacientes. El uso bromocriptina se ha probado sobre todo en estudios observacionales pequeños, por lo que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso.²⁰ La cabergolina, pese a su eficacia probada, presenta riesgo de efectos adversos como fibrosis valvular, por lo que en algunos países su uso continúa siendo bajo recomendación “no oficial” (“off-label”).^{8,14,19,21}

No hay suficientes estudios de comparación directa entre los distintos agonistas dopaminérgicos. La decisión de uso de uno sobre otro se basa en el perfil farmacocinético, disponibilidad del fármaco y efectos adversos de cada uno.^{8,14,19,21} En caso de síntomas diurnos nocturnos, se recomienda el uso de agonistas dopaminérgicos de 1 a 2 horas antes de acostarse. En casos de síntomas diurnos, se puede recurrir al uso de parches de rotigotina transdérmica de 24 horas, o la utilización de dosis diurnas de fármacos orales.¹

El uso de precursores dopaminérgicos, como las combinaciones de L-dopa/carbidopa tienen con un nivel de recomendación clase C. No son el tratamiento de primera línea a largo plazo, pues generan más fácilmente fenómeno de aumentación (aumento de la severidad de los síntomas o presentación a horas más tempranas). Esto relega su uso a casos de síntomas intermitentes (solo durante pocos días) y a las dosis

más bajas posibles. Los agonistas dopaminérgicos no están exentos del fenómeno de aumentación, por lo que se recomienda usarlos a las menores dosis que provean respuesta terapéutica.²¹

Los efectos adversos de las drogas dopaminérgicas incluyen náuseas, vómitos, somnolencia, trastorno del control de impulsos y psicosis.

Fármaco	Dosis terapéutica recomendada diaria
Pramipexol	0.25–0.75 mg
Ropinirol	0.25–4.0 mg
Rotigotina (parche 24h)	1–3 mg
Cabergolina	0.5–2.0 mg
Carbidopa/L-Dopa	25/100-75/300 mg

Tabla 3. Dosis recomendadas para las drogas dopaminérgicas.^{18,21}

2. Ligandos $\alpha\delta$.

El uso de pregabalina y gabapentina es la segunda línea terapéutica en el SPI. La gabapentina y pregabalina encabril (prodroga), poseen recomendación clase A respecto a su efectividad, mientras en el caso de pregabalina, es clase B. Este tipo de fármacos, es preferido por algunos clínicos, pues posee la ventaja de no provocar el fenómeno de aumentación.^{20,21}

Los efectos adversos de estos medicamentos son, principalmente, somnolencia, mareos o inestabilidad posicional.

Fármaco	Dosis terapéutica recomendada diaria
Gabapentina	300-1200 mg
Pregabalina	150-300 mg

Tabla 4. Dosis recomendadas para pregabalina y gabapentina.^{20,21}

3. Opioides.

Son tercera línea terapéutica. Básicamente se cuenta con evidencia para el uso de drogas como codeína u oxycodona de liberación prolongada, basado en estudios clase II y con un nivel de recomendación clase C. Se recomienda ser cauteloso en su utilización, debido al riesgo de dependencia y efectos secundarios como constipación, así como el desarrollo o empeoramiento de apnea del sueño. Su uso se limita básicamente al fallo a otras líneas terapéuticas. 20,21

4. Suplementación con hierro.

Existe evidencia de clase I en estudios donde se ha encontrado que la suplementación con 50-60 mg de hierro elemental por día (unos 325 mg de hierro fumarato) asociado a vitamina C (200 mg/día), en pacientes con índices férricos sugestivos de ferropenia, provee mejoría sintomática o resolución del cuadro. En estos casos se recomienda reevaluación trimestral.^{18,19,21}

5. Otras terapias.

Se cuenta con evidencia escasa sobre el uso de benzodiacepinas, zolpidem, carbamazepina, metadona u otros fármacos. En diversas fuentes se mencionan medidas como la estimulación vibratoria, compresas neumáticas, masajes, entre otras medidas basadas en recomendaciones de expertos.²¹

Diagnóstico diferencial.

En la tabla 5 se resumen los principales diagnósticos diferenciales del SPI, con las características clínicas que los distinguen entre sí.^{21,22}

<i>Condición</i>	<i>Clínica</i>	<i>Características distintivas</i>
Enfermedad arterial periférica	Dolor que empeora con la marcha o la bipedestación, alivia con el reposo.	Claudicación vascular. Cambios cutáneos. Pulsos alterados. Sin predominio nocturno
Insuficiencia venosa	Pesadez o dolor en las piernas. Alivia con el movimiento.	Sin predominio nocturno. Cambios cutáneos.
Acatisia por neurolépticos	Movimientos involuntarios de las extremidades.	Sin sensación desagradable. Historia de uso de antipsicóticos. No alivia con el movimiento.
Calambres nocturnos	Contracción dolorosa de un grupo muscular. Alivia con el estiramiento.	No presenta urgencia por movilizar la pierna.
Discomfort posicional	Molestias al permanecer en una posición fija.	Alivia con el cambio de posición.
Polineuropatía sensitiva	Alodinia, parestesias, hiperalgesia.	Sin necesidad urgente de movimiento. Distribución distal simétrica.

Tabla 5. Diagnósticos diferenciales del SPI.

Conclusiones.

El SPI es una entidad frecuente en la población general. Su fisiopatología y etiología están altamente ligadas a la deficiencia tisular de hierro y alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica. Esto conlleva implicaciones diagnósticas y terapéuticas relevantes que el médico debe tomar en consideración al abordar tal patología. La genética subyacente al SPI es un campo en desarrollo, las nuevas investigaciones en esta rama pueden permitir dilucidar de manera más clara el origen del cuadro.

El diagnóstico del SPI es esencialmente clínico, no se requiere de baterías diagnósticas extensas para su evaluación, y la misma corresponde a la búsqueda de causas de fondo que pudieran no evidenciarse a la historia clínica. El tratamiento se basa en la utilización de agonistas dopaminérgicos y ligandos de canales $\alpha\delta$. Se requieren mayores estudios de comparación directa entre las diferentes opciones terapéuticas para dirigir su prescripción.

Contribuciones.

Los autores declaran una participación equitativa en la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés.

Ninguno por declarar.

Referencias.

- García-Borreguero D, Stillman P, Benes H. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BioMed Central Neurology*. 2011; 11(28).
- Ropper A, Samuels M, Klein J. Adams y Victor Principios de neurología. 10th ed. Mexico: McGraw Hill; 2016.
- Westover M, Choi E, Awad K, Bianchi M. *Pocket Neurology*. 2nd ed. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2016.

4. Allen R, Picchiatti D, Borreguero D, Etal. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Medicine*. 2014; 15(2014).
5. Trotti L. Restless Legs Syndrome and Sleep-Related movement disorders. *Continuum*. 2017; 23(4).
6. Ohayon M, O'Hara R, Vitiello M. Epidemiology of Restless Legs Syndrome: A Synthesis of the Literature. *Sleep Med Rev*. 2012; 16(4).
7. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Restless legs syndrome and pregnancy: A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(7).
8. Sociedad Española de Neurología SEdS. Síndrome de piernas inquietas o síndrome de Eillis-Ekbom: recomendaciones diagnósticas y terapéuticas del grupo de estudio de la Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española del Sueño. 1st ed. Madrid: Luzán; 2013.
9. Jiménez F, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez J. Genetics of restless legs syndrome: An update. *Sleep Medicine Reviews*. 2017; 30(2017).
10. Zigmond M, Rowland L, Coyle J. *Neurobiology of Brain Disorders*. 1st ed. USA: Elsevier; 2014.
11. Allen R, Earley C. The Role of Iron in Restless Legs Syndrome. *Movement Disorders*. 2007; 22(8).
12. Novak M, Winkelman J, Unruh M. Restless Legs Syndrome in Patients With Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*. 2014; 35(4).
13. Hoque R, Chesson A. Pharmacologically Induced/ Exacerbated Restless Legs Syndrome, Periodic Limb Movements of Sleep, and REMBehavior Disorder/REM Sleep Without Atonia: LiteratureReview, Qualitative Scoring, and Comparative Analysis. *Journal of Sleep Clinical Medicine*. 2010; 6(1).
14. Trenkwalder c, Paulus W. restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nature Reviews Neurology*. 2010; 6.
15. Geyer J, Bogan R. Identification and treatment of augmentation in patients with restless legs syndrome: practical recommendations. *Postgrad Med*. 2017; 129(7).
16. Walters A. Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep. *Continuum*. 2007; 13(3).
17. Koo B, Bagai K, Walters A. Restless Legs Syndrome: Current Concepts about Disease Pathophysiology. Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2016; 6.
18. Rye D, Trotti L. Restless Legs Syndrome and Periodic Leg Movements of Sleep. *Neurologic Clinics*. 2012; 30(2012).
19. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I. New concepts in the management of restless legs syndrome. *Brithish Medical Journal*. 2017; 365(104).
20. Comella C. Treatment of Restless Legs Syndrome. *Neurotherapeutics*. 2014; 11.
21. Winkelman J, Armastrong M, Allen R, Etal. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults. *Neurology*. 2016; 87.
22. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clinical Interventions in Aging*. 2009; 4.