

Síndrome de piernas inquietas/Willis Ekbom desde la mirada del psiquiatra

PATRICIA RUBÍ G.^{1,a}

Restless legs syndrome from the perspective of psychiatry

Restless Legs Syndrome (RLS) or Willis-Ekbom Disease is an under-diagnosed chronic and progressive primary sensory-motor disorder. It can lead to severe sleep disturbances, a usual cause of consultation. It is characterized by an urgent need to move the legs in resting situations, a cardinal symptom that is usually accompanied by an unpleasant sensation in legs. These symptoms appear or aggravate at the end of the day and in resting situations and are alleviated with movement. Based on these clinical characteristics, it has been defined as a quiescent focal akathisia. The diagnosis is essentially clinical. As a guide, there are five cardinal diagnostic criteria. The treatment consists of non-pharmacological measures and the use of medications such as dopamine agonists. Despite the treatment, the symptoms persist in 40% of patients. Psychiatrists should be aware of the syndrome since many drugs used by them such as antipsychotics, antidepressants and anxiolytics can worsen the symptoms. Moreover, the syndrome may be associated with depressive and anxiety diseases.

(Rev Med Chile 2018; 146: 1041-1049)

Key words: *Dyssomnias; Restless Legs Syndrome; Sleep Initiation and Maintenance Disorders.*

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno neurológico sensitivo-motor primario, con una variedad clínica importante, caracterizado por una necesidad imperiosa de mover las piernas en situaciones de reposo, acompañada generalmente por una sensación desagradable en las piernas¹.

Por años se consideró como una forma de neurastenia o histeria por su asociación a cuadros ansioso-depresivos. En 1944, el neurólogo Karl Ekbom lo denomina *Restless Legs Syndrome*. Hoy se conoce como síndrome o enfermedad de Willis-Ekbom, ya que el término *restless* no refleja la potencial severidad de los síntomas ni tampoco su presentación es exclusiva de las piernas, ya que en casos más graves puede afectar otras zonas, como abdomen, brazos, genitales o cara.

En 1995, el *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG) publicó los cuatro criterios

diagnósticos esenciales², los que fueron revisados en 2003³. En 2014 se incluyó un quinto criterio para aumentar la validez diagnóstica⁴ (Tabla 1).

En 2013, el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5)⁵ lo incluyó como una entidad nosológica distinta de las disomnias, destacando varias diferencias importantes entre sus criterios diagnósticos y los del IRLSSG. Este último no incluye los requerimientos que exige el DSM-5 en cuanto a frecuencia de los síntomas (al menos 3 veces a la semana) y duración (al menos 3 meses). Además, el DSM-5 exige un rango más estrecho de síntomas relacionados con el cuadro (Tabla 2).

Epidemiología

El SPI es uno de los trastornos del sueño más

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.
^aMagister en Educación Médica, Doctor en Salud Mental Comunitaria.

La autora declara no tener conflictos de interés. Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 22 de abril de 2018, aceptado el 8 de agosto de 2018.

Correspondencia a:
Dra Patricia Rubí G.
Casilla 160-C, Concepción, Chile.
prubi@udec.cl

Tabla 1. Criterios diagnósticos del grupo internacional de estudio del síndrome de piernas inquietas (IRSLSSG)

Criterios diagnósticos esenciales
1. Necesidad imperiosa de mover las piernas, usualmente acompañada o causada por una sensación displacentera, de dolor o malestar en las piernas
2. La urgencia de mover las piernas o la sensación displacentera comienzan o empeoran durante los períodos de descanso o inactividad, tales como estar acostado o sentado
3. La necesidad de mover las piernas o la sensación desagradable se alivian parcial o completamente con el movimiento, como caminar, flexionar o estirar las piernas, al menos mientras dura la actividad, aunque pueden reaparecer inmediatamente al cesar el movimiento
4. La urgencia de mover las piernas o la sensación desagradable empeoran en la tarde o noche
5. Los síntomas antes mencionados no son primarios de otras patologías o condiciones médicas

Tabla 2. Criterios diagnósticos DSM-5 para el síndrome de piernas inquietas

A) Necesidad urgente de mover las piernas, acompañada generalmente o en respuesta a sensaciones incómodas y desagradables en las piernas, que se caracteriza por todas las circunstancias siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1) La necesidad urgente de mover las piernas comienza o empeora durante los períodos de reposo o de inactividad, 2) La necesidad urgente de mover las piernas se alivia parcial o totalmente con el movimiento, 3) La necesidad urgente de mover las piernas es peor por la tarde o por la noche que durante el día, o se produce únicamente por la tarde o por la noche
B) Los síntomas del criterio A se producen al menos 3 veces por semana y han estado presentes durante un mínimo de 3 meses
C) Los síntomas del criterio A se acompañan de malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral, educativo, académico, comportamental u otras áreas importantes del funcionamiento
D) Los síntomas del criterio A no se pueden atribuir a otro trastorno mental o afección médica y no se explican mejor por un problema de comportamiento y;
E) Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una droga o un medicamento (ej. Acatisia)

frecuentes, afectando entre 5 y 15% de la población general en los países europeos y Estados Unidos de Norteamérica, con una prevalencia que aumenta con la edad^{1,6-7}, siendo menor en Asia, África y en países hispánicos^{7,8}. Sin embargo, pese a la alta prevalencia, se considera una patología subdiagnosticada.

El REST es uno de los estudios epidemiológicos realizados (23.000 sujetos de 5 países europeos) y que reportó una prevalencia de 11,1% para cualquier grado de síntomas⁹. Un segundo estudio REST, con más de 15.000 personas, encontró síntomas de cualquier frecuencia en 7,2% de la población general¹⁰.

Las poblaciones nativas de Sudamérica tienen bajas prevalencias¹¹, no así países sudamericanos

como Argentina, con alta inmigración europea, en que se alcanzan cifras mayores (10,8%)¹². En Chile es una enfermedad pobremente diagnosticada¹³, con una prevalencia de 13% en población general¹⁴.

El SPI ocurre dos veces más frecuente y de manera más precoz en mujeres (2-3 años antes)^{15,16}. Aumenta su prevalencia en el embarazo, especialmente durante el séptimo y octavo mes, disminuyendo la severidad de los síntomas después del parto. El riesgo de aparición aumenta con el número de partos, lo que podría estar relacionado con deficiencias de hierro ocurridas con cada embarazo¹⁷.

La edad de aparición sigue una distribución bimodal, siendo más frecuente entre la tercera y

cuarta década de vida¹⁶, está influida principalmente por la historia familiar de SPI y el género femenino¹⁸.

Patofisiología

El SPI puede dividirse en una forma idiopática (con o sin historia familiar) y una forma secundaria a diversas patologías. Las formas idiopáticas serían más frecuentes, tendrían un mayor componente genético y se caracterizarían por un inicio más precoz¹⁹.

Factores genéticos

Cerca de 65% de los pacientes con SPI idiopático poseen antecedentes familiares. La concordancia entre gemelos monocigóticos alcanza 50-80%²⁰.

Hasta ahora no se ha encontrado ningún gen causal o mutación genética relacionada. Últimamente se identificaron y replicaron 13 nuevos loci de riesgo²¹, confirmando los 6 loci descritos previamente (MEIS1, BTBD9, MAP2k5/SKOR1, PTPRD y TOX3/BC034767)²². Muchas de estas variantes tienen relación con los PLMS (por las siglas en inglés de movimientos periódicos de las piernas), signo primordial del SPI.

El MEIS1, factor de transcripción que regula importantes procesos biológicos en edades tempranas del desarrollo, ha sido confirmado como el factor de riesgo más potente (*odds ratio* 1,92, 95% CI 1,85-1,99), lo que permite considerarlo una patología del neurodesarrollo (neurogénesis) en la que ocurren cambios en la formación del circuito neuronal, en la sinaptogénesis y en la guía axonal. Los nuevos loci de riesgo incluyen los genes CRBN y MEIS2²³.

Un territorio inexplorado en la investigación del SPI es el rol de la epigenética en esta enfermedad.

Síndrome de piernas inquietas secundario

El SPI puede presentarse secundariamente a deficiencia de hierro, diabetes mellitus, uremia, embarazo, Parkinson, neuropatías, mielopatías, artritis reumatoidea, uso de antipsicóticos y antidepressivos, etc.²⁴. La relación a los antidepressivos con la aparición o exacerbación de síntomas es controversial. Existen reportes de casos aislados con sertralina²⁵, citalopram²⁶, escitalopram²⁷,

fluoxetina²⁸, paroxetina²⁹. Fluoxetina se ha asociado con mayor frecuencia a SPI en mujeres. Citalopram, paroxetina y amitriptilina se han relacionado con SPI en hombres³⁰. Ohayon et al. demostraron que el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) es un factor de riesgo significativo para SPI⁸. Por otro lado, en una reciente revisión sistemática, se concluyó que los ISRS y duloxetina aumentan solo ligeramente el riesgo de presentar SPI o exacerbar los síntomas³¹.

Mirtazapina es el antidepressivo con el que se han reportado el mayor número de casos^{32,33}. Por el contrario, bupropión, que modula el sistema dopaminérgico, se asocia a reducción de los síntomas³⁴, por lo que puede considerarse una buena alternativa como antidepressivo en aquellos pacientes que padecen de SPI.

Respecto a los antipsicóticos, se han reportado casos asociados a haloperidol³⁵, olanzapina³⁶, risperidona³⁷, quetiapina³⁸, aripiprazol³⁹ y clozapina⁴⁰.

SPI y deficiencia de hierro

La prevalencia de SPI alcanza 30% en pacientes con ferropenia⁴¹. Existen bajos niveles de ferritina y altos niveles de transferrina en líquido cefalorraquídeo en SPI (estando normales los valores séricos de ambos), lo que sugiere que los síntomas ocurren como consecuencia de un déficit de hierro en el sistema nervioso central (SNC), más que a nivel periférico⁴². El SPI correspondería a un trastorno funcional de la adquisición de hierro por el cerebro, existiendo una hipomielinización en la sustancia blanca del cuerpo calloso, cíngulo anterior y gyrus precentral^{43,44}.

Alteraciones de la dopamina y otros neurotransmisores

Gran parte de la evidencia de la alteración dopaminérgica viene de la respuesta farmacológica a todos los agentes que mejoran esta neurotransmisión. Los antagonistas dopaminérgicos (especialmente D2) exacerban los síntomas⁴⁵, observándose una disminución de la densidad de los receptores estriales D2R y un incremento de la actividad de la tirosina-hidroxilasa⁴⁶.

En resumen, pareciera ser que en SPI habría una disfunción en el transporte de hierro al SNC provocada por la coexistencia de múltiples factores genéticos que disminuyen la eficacia

de este transporte. Este déficit llevaría a una alteración dopaminérgica que resultaría en una disfunción de las vías sensitivas medulares y una hiperexcitabilidad de la vía motora que lleva a la producción de la actividad motora periódica del SPI.

Mecanismos glutamatérgicos también parecen tener un rol en el componente de hiperexcitabilidad del SPI. Esto se evidencia en la eficacia de los ligandos de las subunidades $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio (gabapentina y pregabalina)⁴⁷.

Comorbilidades psiquiátricas y SPI

Existe mayor prevalencia de ansiedad, depresión y trastornos somatomorfos en SPI⁴⁸. Kallweit et al. (2016) identificaron algún diagnóstico psiquiátrico en 39% de los pacientes. El SPI precede a los cuadros depresivos en 75%, en cambio, los síntomas ansiosos aparecen antes del SPI en 83%⁴⁹. Se han encontrado prevalencias elevadas a 12 meses de trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y depresión⁵⁰.

El SPI sería un factor de riesgo para depresión, habiendo una relación bidireccional entre ambos^{51,52}. Hornyak (2010) encontró una prevalencia de vida del trastorno depresivo mayor o de distimia en 36,9%⁵³. Lee et al. encontraron que el trastorno psiquiátrico más común en SPI es el depresivo (19%). La mayoría (77%) reporta que los síntomas del SPI precedieron a los depresivos⁵⁴. Esta direccionalidad fue corroborada en uno de los pocos estudios longitudinales en este tema (en más de 50.000 mujeres), constatándose que aquellas que tenían SPI (sin depresión) al comenzar el estudio presentaban mayor prevalencia de depresión en el seguimiento a 6 años⁵⁵.

Una de las dificultades para entender la relación entre ambos cuadros es la complejidad diagnóstica que surge dado que comparten síntomas comunes, como las alteraciones del sueño, la fatiga, los problemas de concentración y la agitación psicomotora. Para Gupta et al (2013), el SPI y la depresión no tendrían una relación genética, sino que compartirían mecanismos neurobiológicos comunes. Al igual que como ocurre con otras enfermedades crónicas, el SPI se ha asociado a un aumento del estrés oxidativo y de la actividad simpática, lo que explicaría el aumento de prevalencia de depresión en estos pacientes⁵⁶.

El insomnio de conciliación y mantención son comorbilidades comunes en estos pacientes (62,2%)⁵⁷.

Existe asociación entre los trastornos de ansiedad y el SPI, la onicofagia y otros trastornos del control de impulsos⁵⁸, patologías que se encuentran fisiopatológicamente asociadas mediante vías dopaminérgicas centrales.

La relación causal entre el SPI y los trastornos psiquiátricos es, al parecer, bidireccional. Los trastornos del sueño, el discomfort asociado y la anticipación de los síntomas pueden contribuir a que este *distress* predisponga a los pacientes a trastornos mentales. Por el contrario, las condiciones psiquiátricas pueden aumentar la conciencia de los períodos de vigilia por la noche, cuando los síntomas son más importantes.

Existen mayores tasas de aislamiento social autoinformado, disminución de la libido, actividad física menos frecuente, peor evaluación autorreportada del estado general de salud mental y reducción de la calidad de vida^{49,59}.

Se ha encontrado asociación entre SPI y trastorno de déficit atencional e hiperactividad (TDAH), tanto en niños como adultos. La relación entre ambos cuadros pareciera ser también bidireccional. Entre 20 y 26% de los niños con TDAH, cumplen criterios para SPI y hasta 12-35% de niños con SPI tienen TDAH⁶⁰. Ambos cuadros poseen una fisiopatología común (déficit de dopamina y deficiencia relativa de hierro)^{61,62}. Otra explicación plausible se refiere a la mala calidad del dormir en personas con SPI, que puede llevar a síntomas similares al TDAH o exacerbar los síntomas del TDAH como la falta de atención, déficit de concentración y control de impulsos.

Con respecto a la asociación entre esquizofrenia y SPI existen muy pocos estudios, solo reportes de casos aislados. Hay evidencia del mayor riesgo de presentar SPI (21%) en pacientes esquizofrénicos con antipsicóticos⁶³.

Respecto a la personalidad, se ha descrito asociación con neuroticismo, introversión, histeria, hipocondriasis y psicoastenia, lo que podría predisponer a otras patologías como ansiedad y depresión⁶⁴.

Identificar las comorbilidades psiquiátricas resulta importante, porque pueden complicar el diagnóstico de SPI al cursar con síntomas similares y porque la mayoría de los antidepresivos y antipsicóticos pueden empeorar sus síntomas.

Cuadro clínico

La necesidad de mover las piernas mejora al movimiento, empeora en el descanso (estando acostado, sentado o durmiendo), presenta un empeoramiento en la tarde y una pequeña mejoría en la mañana después de levantarse. La intensidad se correlaciona negativamente con la curva de temperatura corporal⁶⁵. La urgencia de mover las piernas se asemeja a una compulsión, el paciente puede controlarla durante un tiempo, pero cuanto más está sin moverse mayor es la necesidad de hacerlo.

Las sensaciones desagradables son difíciles de describir, definiéndolas como hormigueo, quemazón, presión, dolor, tirantez, burbujeo, inquietud o desasosiego. Pueden ser uni o bilaterales y comprometer desde las rodillas a los tobillos e inclusive las extremidades inferiores completas. Los síntomas pueden darse también en los brazos, tronco y cara.

La gravedad de los síntomas puede llegar a provocar serias dificultades, ya que el paciente puede tener deseos de dormir pero no puede hacerlo por que la molestia en las piernas lo obliga a levantarse. Esta situación puede mantenerse hasta la madrugada, cuando finalmente la oscilación circadiana permite una disminución de la intensidad, consiguiendo dormir.

El SPI llega a ser una enfermedad clínicamente significativa en aquellos en los que el inicio fue más temprano. En algunos, el desarrollo de los síntomas es relativamente rápido con una posterior regresión variable. El único estudio chileno de seguimiento a largo plazo reportó que 34% de pacientes no mejora o se mantiene igual pese al tratamiento⁶⁶.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico es esencialmente clínico, basado en la descripción de los síntomas e incluye cuatro síntomas cardinales^{2,3}. El primero implica la imperiosa necesidad de mover las piernas, usualmente asociado a una sensación displacentera. El segundo a que la urgencia de mover las piernas comienza o empeora en reposo. El tercero dice relación con el alivio parcial o total de los síntomas con el movimiento. Finalmente, el cuarto a que la urgencia de mover las piernas es más intensa en las tardes o durante la noche y mejora durante el día. En 2014 se agregó un quinto criterio que implica que los

síntomas no sean primarios de otras patologías (neuropatías, éstasis venoso, etc.)⁴ (Tabla 1).

Existen otros elementos accesorios en el diagnóstico, como la presencia de movimientos involuntarios periódicos y estereotipados de las piernas durante el sueño (PLMS) (80% de los casos) y detectados solo por polisomnografía (Tabla 3).

Tratamiento del SPI en adultos

El tratamiento es sintomático. Antes de comenzar es fundamental indagar comorbilidades, causas primarias o situaciones que pudieran estar empeorando los síntomas: deficiencia de hierro (ferritina < 75 ng/mL), mala higiene del sueño (deprivación), uso de alcohol y tabaco, y uso de fármacos (antagonistas dopaminérgicos, antihistamínicos, etc.)⁶⁷.

Debe recomendarse una correcta higiene de sueño. Suele ser útil retrasar la hora de acostarse, de manera que el comienzo del sueño no coincida con el momento de máxima intensidad. Se recomiendan también algunas medidas no farmacológicas, como darse baños de agua fría o caliente, masajes, ejercicio, relajación, etc.

Agentes dopaminérgicos: La levodopa es considerada efectiva tanto en SPI idiopático como en pacientes con SPI y en diálisis⁶⁸. Es precursor de la dopamina, no requiere titulación y su concentración plasmática máxima se alcanza entre 0,5 y 2 h. Su administración a largo plazo produce potenciación sintomática (augmentación), especialmente a dosis ≥ 200 mg⁶⁹, lo que es desencadenado por una estimulación dopaminérgica intensa y la probable sobreestimulación de receptores D₁.

Se entiende que ocurre potenciación sintomática o augmentación cuando los síntomas co-

Tabla 3. Criterios de apoyo al diagnóstico del síndrome de piernas inquietas

Trastorno del sueño
Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (PLMS)
Movimientos involuntarios de las piernas durante la vigilia
Exploración neurológica normal
Antecedentes familiares

mienzan a ocurrir más temprano de lo habitual, su intensidad se incrementa, se comprometen partes del cuerpo que antes no estaban afectadas o ambas manifestaciones.

Agonistas dopaminérgicos: Compuestos sintéticos de estructura parecida a la dopamina, con vida media más larga que levodopa. Se dividen en: no derivados de ergolina (pramipexol, ropinirol, y rotigotina) y derivados de ergolina (pergolide, cabergolina). Pergolide y cabergolina no debieran recomendarse debido a su asociación con fibrosis valvular⁶⁷. La incidencia de potenciación sintomática es mayor con los agentes de vida media más corta (pramipexol, ropinirol).

Ropinirol es el de más rápido comienzo de acción, es útil en SPI en dosis de 0,78 a 4,6 mg⁶⁸.

El pramipexol es un estimulante D₂ y D₃. A dosis de entre 0,25 y 0,75 mg/día ha demostrado ser eficaz en el tratamiento a corto plazo^{68,70}. Disminuye los PLMS y por su vida media corta presenta alto riesgo de potenciación sintomática.

La rotigotina, agonista D₁, D₂ y D₃, se usa en parche transdérmico de 24 h de duración de baja dosis (2-3 mg)⁶⁸, los efectos benéficos persisten hasta por 6 meses, sin signos de potenciación sintomática.

Agentes no dopaminérgicos

Moduladores $\alpha 2\delta$: Disminuyen el flujo de Ca⁺⁺ en la terminal presináptica, reduciendo la actividad glutamatérgica. La gabapentina se usa en SPI leve en combinación con neuropatía dolorosa o asociado a desordenes neurodegenerativos como Parkinson o demencia. A dosis de 800 mg ha demostrado ser eficaz para el tratamiento del SPI y debe utilizarse en dosis menores en pacientes en diálisis (200 mg)^{68,71}. La pregabalina en dosis de 150 a 450 mg, 1-3 h antes de acostarse, ha demostrado ser efectiva en SPI idiopático moderado a severo⁶⁸.

Opioides: Modulan la transmisión dopaminérgica y, además, en el SPI hay una disfunción del sistema opioide endógeno, puesto que se ha encontrado una disminución de beta-endorfinas y metencefalinas a nivel talámico. Deben considerarse cuando hubo potenciación sintomática grave con agonistas dopaminérgicos o en quienes presentan síntomas de casi 24 h de duración. La combinación oxicodona-naloxona se considera

efectiva en pacientes con SPI grave o resistente^{68,72}. La metadona a dosis de entre 10 y 20 mg/día ha demostrado ser eficaz (nivel IV) para el tratamiento a largo plazo. Por su potencial toxicidad y riesgo de dependencia, solo debería considerarse su uso en pacientes refractarios⁶⁸.

El uso de vitamina C (200 mg) y E (400 mg) parecería ser eficaz en pacientes urémicos con SPI⁷³.

Terapia con hierro en adultos

Si los niveles de ferritina sérica son < 50-75 µg/l o la saturación de transferrina es menor a 20%, debería considerarse indicar hierro. Existe evidencia insuficiente sobre la efectividad del sulfato ferroso oral en SPI⁶⁸. La administración endovenosa de carboximaltosa férrica (100 mg), es considerada eficaz.

Conclusiones

El SPI es un trastorno común que conlleva una comorbilidad considerable. A pesar de su alta prevalencia e incidencia y de la disminución considerable en la calidad de vida de estos pacientes, continúa siendo poco reconocido.

El diagnóstico es eminentemente clínico. Los criterios diagnósticos solo confirman la sospecha clínica. El examen físico generalmente es normal.

Un enfoque práctico para su manejo incluye un diagnóstico preciso, identificación de factores contribuyentes reversibles, uso de terapias no farmacológicas, que incluyen la terapia de sustitución con hierro.

Muchos agentes farmacológicos son efectivos para el tratamiento del SPI, la elección del agente dependerá del curso de la enfermedad, es decir, si se ha presentado de manera intermitente, progresiva, crónica o ya se considera refractario. Además, en la elección debemos considerar factores del paciente, como comorbilidades médicas y psiquiátricas y los posibles efectos adversos de los fármacos. Los agentes dopaminérgicos siguen siendo de elección o de primera línea.

Para los médicos generales y psiquiatras es importante tener en mente esta entidad a la hora de evaluar a pacientes que se quejan de trastornos del sueño y otros síndromes asociados a la movilidad de las piernas, inquietud y trastornos del estado de ánimo o de conducta relacionados con problemas del dormir.

Referencias

- Allen R, Picchietti D, Hening W, Trenkwalder C, Walters A, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health, Sleep Med 2003; 4 (2): 101-19.
- Walters A. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord 1995; 10 (5): 634-42.
- Walters A, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Tenkwaldwe C; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med 2003; 4 (2): 121-32.
- Allen R, Picchietti D, García-Borreguero D, Ondo W, Walters A, Winkelmann J, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance. Sleep Med 2014; 15 (8): 860-73.
- American Psychiatric Association. Restless legs syndrome. En: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed: Arlington, VA, APA; 2013. p. 410-3.
- Koo B. Restless legs syndrome across the globe: epidemiology of the restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. Sleep Med Clin 2015; 10 (3): 189-205.
- Sawanyawisuth K, Palinkas L, Ancoli-Israel S, Dimsdale J, Loredó J. 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 (1): 47-53.
- Ohayon M, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res 2002; 53 (1): 547-54.
- Hening W, Walters A, Allen R, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment) primary care study. Sleep Med 2004; 5 (3): 237-46.
- Allen R, Walters A, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell T, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med 2005; 165 (11): 1286-92.
- Castillo P, Kaplan J, Lin S, Fredrickson P, Mahowald M. Prevalence of restless legs syndrome among native South Americans residing in coastal and mountainous areas. Mayo Clin Proc 2006; 81 (10): 1345-7.
- Persi G, Etcheverry J, Vecchi C, Parisi V, Ayarza A, Gatto E. Prevalence of restless legs syndrome: a community-based study from Argentina. Parkinsonism & Relat Disord 2009; 15 (6): 461-5.
- Miranda M, Fabres L, Contreras A, Torres T. Alto sub-diagnóstico del síndrome de piernas inquietas en la consulta ambulatoria neurológica y psiquiátrica. Rev Med Chile 2009; 137 (2): 255-8.
- Miranda M, Araya F, Castillo J, Durán C, González F, Arís L. Síndrome de Piernas Inquietas: estimación de su frecuencia en consulta primaria y en pacientes urémicos en diálisis. Rev Med Chile 2011; 129 (2): 174-86.
- Marín L, Felicio A, Santos W, Prado L, Prado G. Clinical correlates of the restless legs syndrome. Arq Neuro-Psiquiatr 2012; 70 (7): 529-31.
- Gupta R, Ahmad S, Dhar M, Goel D, Lahan V. Clinical presentation of restless legs syndrome: Does the gender matter?. Sleep Biol Rhythms 2014; 12 (3): 180-6.
- Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Wessström J, Fulda S, et al. When gender matters: restless legs syndrome. Report of "RLS and woman" workshop endorsed by the European RLS study group. Sleep Med Rev 2012; 16 (4): 297-307.
- Whittom S, Dauvilliers Y, Pennestri M, Vercauteren F, Molina N, Petit D, et al. Age-at onset in restless legs syndrome: a clinical and polysomnographic study. Sleep Med 2007; 9 (1): 54-9.
- Gupta R, Dhyani M, Kendzerska T, Pandi-Perumal S, BaHammam A, Srivannithapoom P, et al. Restless legs syndrome and pregnancy: prevalence, possible pathophysiological mechanisms and treatment. Acta Neurol Scand 2016; 133 (5): 320-9.
- Champion D, Pathirana S, Flynn C, Taylor A, Hopper J, Berkovic S, et al. Growing pains: Twin family study evidence for genetic susceptibility and a genetic relationship with restless legs syndrome. Eur J Pain 2016; 16 (9): 1224-31.
- Schormair B, Zhao Ch, Bell S, Tilch E, Salminen A, Pütz B, et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. Lancet Neurol 2017; 16 (11): 898-907.
- Winkelmann J, Czamara D, Schormair B, Knauf E, Trenkwalder C, Dauvilliers J, et al. Correction: Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1. PLoS Genetics 2011; 7 (8): e1002171.
- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. Nat Genet 2007; 39: 1000-6.

24. Minar M, Habanova H, Rusnak I, Planck K, Valkovic P. Prevalence and impact of restless legs syndrome in pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; 34 (5): 366-71.
25. Hargrave R, Beckley D. Restless legs syndrome exacerbated by sertraline. *Psychosomatics* 1998; 39: 177-8.
26. Perroud N, Lazignac C, Baleyrier B, Cicotti A, Maris S, Damsa C. Restless legs syndrome induced by citalopram: a psychiatric emergency. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29(2): 72-4.
27. Page R, Ruscin J, Bainbridge J, Brieke A. Restless legs syndrome induced by escitalopram: case report and review of the literature. *Pharmacother* 2008; 28 (2): 271-80.
28. Bakshi R. Fluoxetine and restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1996; 142: 151-2.
29. Sanz-Fuentenebro F, Huidobro A, Tejadas-Rivas A. Restless legs syndrome and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94 (6): 482-4.
30. Baughman K, Bourguet C, Ober S. Gender differences in the association between antidepressant use and restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009; 24 (7): 1054-9.
31. Kolla B, Mansukhani M, Bostwick M. The influence on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. *Slepp Med Rev* 2018; 38: 131-40.
32. Chopra A, Pendergrass D, Bostwick J. Mirtazapine-induced worsening of restless legs syndrome (RLS) and ropinirole-induced psychosis: challenges in management of depression in RLS. *Psychosomatics* 2011; 52: 92-4.
33. Makiguchi A, Nishida M, Shioda K, Suda S, Nisijima K, Kato S. Mirtazapine-induced restless legs syndrome treated with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015; 27 (1): 76.
34. Kim S, Shin I, Kim J, Yang S, Shin H, Yoon J. Bupropion may improve restless legs syndrome: a report of three cases. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28 (6): 298-301.
35. Horiguchi J, Yamashita H, Mizuno S, Kuramoto Y, Kagaya A, Yamawaki S, et al. Nocturnal eating/drinking syndrome and neuroleptic-induced restless legs syndrome. *Int Clin Psychopharm* 1999; 14: 33-6.
36. Aggarwal S, Dodd S, Berk M. Restless legs syndrome associated with olanzapine: a case series. *Curr Drug Saf* 2010; 5 (2): 129-31.
37. Wetter T, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35 (3): 109-11.
38. Webb J. Co-Occurring akathisia and restless legs syndrome likely induced by quetiapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24 (2): 46-7.
39. Raveendranathan D, Shiva L. Clozapine-induced restless legs syndrome treated with aripiprazole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; 25 (2): 62-3.
40. John A, Adriana S, La'Brooy JA, Piepiorka-Sokolowska D. Successful treatment of clozapine-associated restless leg syndrome with pramipexole. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 764-6.
41. Earley C, Allen R, Beard J, Connor J. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurol Res* 2000; 62 (5): 623-8.
42. Allen R, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley C. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88 (4): 261-4.
43. Chang Y, Paik J, Lee H, Chang H, Moon H, Allen R. Altered white matter integrity in primary restless legs syndrome patients: diffusion tensor imaging study. *Neurol Res* 2014; 36 (8): 769-74.
44. Earley C, Connor J, García-Borreguero D, Jenner P, Winkelmann J, Zee P, et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med* 2014; 15 (11): 1288-301.
45. Connor J, Wang X, Allen R, Beard J, Wiesinger J, Felt B, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain* 2009; 132 (9): 2403-12.
46. Winkelmann J, Trenkwalder C. Pathophysiology of restless legs syndrome. Review of current research. *Nervenarzt* 2001; 72: 100-7.
47. García-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, Becker P, Lankford A, Chen C, et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep* 2014; 37 (4): 635-3.
48. Scholz H, Benes H, Happe S, Bengel J, Kohnen R, Hornyak M. Psychological distress of patients suffering from restless legs syndrome: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9 (1): 2-7.
49. Kallweit U, Werth E, Seiz A, Sefidan S, Dahmen N, Manconi M, et al. Psychiatric Comorbidities in Restless Legs Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2016; 28 (3): 239-42.
50. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen H, et al. Anxietas tibiaram. Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurolog* 2005; 252: 67-71.
51. Szentkiralyi A, Völzke H, Hoffmann W, Baune B, Berger K. The relationship between depressive symptoms and restless legs syndrome in two prospective cohort studies. *Psychosom Med* 2013; 75 (4): 359-65.
52. Cho C, Kim L, Lee H. Individuals with Restless Legs Syndrome tend to have severe depressive symptoms: Findings from a community-based cohort study. *Psychiatry Investig* 2017; 14: 887-93.

53. Hornyak M. Depressive disorders in restless legs syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drug* 2010; 24 (2): 89-98.
54. Lee H, Hening W, Allen R, Kalaydjian A, Earley C, Eaton W, et al. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neurol Sci* 2008; 20 (1): 101-5.
55. Li Y, Mirzaei F, O'Reilly E, Winkelman J, Malhotra A, Okereke O, et al. Prospective study of restless legs syndrome and risk of depression in women. *Am J Epidemiol* 2012; 176 (4): 279-88.
56. Gupta R, Lahan V, Goel D. A study examining depression in restless legs syndrome. *Asian J Psychiatr* 2013; 6 (4): 308-12.
57. Song M, Oldham M, Park K, Lee E, Cho Y. Comparison of impact of insomnia on depression and quality of life in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease and primary insomnia patients. *Sleep Med* 2015; 16 (11): 1403-8.
58. Pacan P, Grzesiak M, Reich A, Kantorska-Janiec M, Szepietowski J. Onychophagia and onychotillomania: prevalence, clinical picture and comorbidities. *Acta Derm Venereol* 2014; 94 (1): 67-71.
59. Mackie S, Winkelman J. Restless legs syndrome and psychiatric disorders. *Sleep Med Clin* 2015; 10 (3): 351-7.
60. Merino-Andreu M. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad y síndrome de piernas inquietas en niños. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl. 1): 85-95.
61. Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 (1): 40-7.
62. Cortese S, Azoulay R, Castellanos X, Chalard F, Lecendreux M, Chechin D, et al. Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot MRI study. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13 (3): 223-31.
63. Kang S, Lee H, Jung S, Cho S, Han C, Kim S, et al. Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (5): 1078-83.
64. Steinig J, Reess G, Klösch C, Sauter J, Zeitlhofer Happe S. Personality traits in patients with restless legs syndrome. *Somnologie* 2013; 17 (4): 281-3.
65. Allen R, Earley C. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000; 1 (1): 11-9.
66. Miranda M, Hudson L. Síndrome de piernas inquietas (Enfermedad de Willis-Ekbom): seguimiento a largo plazo de una serie de pacientes. *Rev Med Chile* 2016; 144 (12): 1561-6.
67. Mackie S, Winkelman J. 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.
68. Winkelmann J, Allen R, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen A, et al. Treatment of Restless Legs Syndrome: Evidence-Based Review and Implications for Clinical Practice (Revised 2017). *Mov Disord* 2018; doi:10.1002/mds.27260
69. Allen R, Earley C. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19 (3): 205-13.
70. García-Borreguero D, Chen C, Allen R, Winkelman J, Dubrava S, Miceli J, et al. Long-Term Efficacy and Augmentation Assessment of a Dopamine Agonist (Pramipexole) Compared with an Alpha-2-Delta Ligand (Pregabalin) in Restless Legs Syndrome: Results of a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Neurology* 2012; 79 (11): 87-91.
71. García-Borreguero D, Larrosa O, De la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernández G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double blind, crossover study. *Neurology* 2002; 59: 1573-9.
72. Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, García-Borreguero D, Högl B, Hopp M, et al. RELOXYN Study Group. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2013; 12 (12): 1141-50.
73. Sagheb MM, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, et al. Efficacy of vitamins C, E, and their combination for treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Med* 2012;13: 542-5.