

TRABAJO DE FIN DE GRADO

2022 – 2023

MEDICINA



“EN EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS, ¿ES MÁS EFECTIVA LA ROTIGOTINA EN COMPARACIÓN CON EL PRAMIPEXOLE? UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Autora

Carmen Beatriz Bulnes Labrador

Tutor/ Cotutor

Dr. Daniel Arauzo Palacios/ Dra. Elisa Ibañes Jalón
Unidad Docente de Medicina de Familia. Facultad de Medicina de
Valladolid.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
1. EPIDEMIOLOGÍA.....	5
2. ETIOPATOGENIA.....	5
3. CLÍNICA.....	6
4. DIAGNÓSTICO.....	7
5. TRATAMIENTO.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	15
LIMITACIONES.....	20
CONCLUSIÓN.....	20
APLICABILIDAD DEL ESTUDIO.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXOS.....	23
PÓSTER.....	38

RESUMEN

Introducción: El síndrome de piernas inquietas es un trastorno neurológico sensitivo-motor crónico, que se relaciona con el sueño. Existe una necesidad de mover las extremidades inferiores para aliviar los síntomas, sobre todo por las noches. Esta patología tiene una prevalencia del 10% en la población, siendo más frecuente en el sexo femenino y en pacientes de edad avanzada. Con el paso de los años, las terapias han ido evolucionando, siendo el tratamiento de primera línea los agonistas dopaminérgicos.

Objetivo: Revisar los dos tratamientos más utilizados en el síndrome de piernas inquietas primario, para comparar su eficacia, tolerancia y efectividad a largo plazo.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes diagnosticados de SPI, que estuviesen recibiendo tratamiento con rotigotina o pramipexole. Los criterios de exclusión fueron diagnóstico de SPI secundario, imitadores del SPI, pacientes con comorbilidades asociadas, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o pacientes que estén recibiendo otros tratamientos. Se realiza una revisión sistemática basada en la evidencia, con la selección de artículos desde las bases de datos utilizando palabras clave para la búsqueda.

Resultados: Los resultados comunes de todos los ensayos fueron, una disminución de la gravedad de los síntomas y mejora de la calidad de vida, reflejada en una reducción de la puntuación IRLS, y mejora de las escalas CGI-I y RLS-6 de todos los pacientes con el tratamiento con rotigotina o pramipexol, frente a placebo. Reducción de los movimientos nocturnos de las extremidades junto con una mejor calidad del sueño, analizados mediante polisomnografía. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos, de intensidad leve – moderada, con mayor frecuencia aparecieron náuseas, dolor de cabeza, y reacción en la zona de aplicación del parche con la rotigotina. Ambos producen un incremento de la tasa de aumentos.

Conclusiones: La rotigotina y el pramipexole han sido bien tolerados y eficaces en todos los grupos de pacientes, sin embargo, el parche de rotigotina ofrece un mantenimiento continuo de los síntomas gracias a su forma de administración. No se han encontrado diferencias significativas entre sexos ni etnias. El parche de rotigotina tiene mayor efectividad en tratamientos a largo plazo, y ha demostrado ser responsable de menores tasas de aumento iatrogénico frente al pramipexole.

Palabras clave: *Síndrome de piernas inquietas, Enfermedad de Willis – Ekbom, Willis – Ekbom disease, WED, anxietas tibiarium, restless legs syndrome, RLS, Mirapexin, Pramipexol, Mirapex, Rotigotina, Neupro, Rotigotine.*

ABSTRACT

Introduction: Restless legs syndrome is a chronic sensory-motor neurological disorder, which is related to sleep. There is a need to move the lower extremities to relieve these symptoms, especially at night. The prevalence of this pathology is almost 10%, being more frequent in females and in elderly patients. Over the years, therapies have evolved, with dopamine agonists being the first-line treatment.

Objective: The main objectives are to review the two most widely used treatments in primary restless legs syndrome, to compare their efficacy, tolerance and long-term effectiveness.

Methods: There were included patients with SPI diagnosis, and in actual treatment with rotigotina or pramipexole. The exclusion criteria were secondary SPI, imitative SPI, patients with comorbidities, pregnancy and lactation period and concomitant treatment. An evidence-based review is carried out, articles are selected from the databases using specific keywords to perform the search.

Results: Common results across all trials were a significant improvement in IRLS, CGI-I and RLS-6 scores for all patients on rotigotina or pramipexole treatment compared to placebo. There is a reduction in nocturnal movements of the extremities analyzed by polysomnography. Adverse effects were similar in both groups. Mild to moderate in intensity, nausea, headache and patch application site reaction being more frequent with rotigotina. Both produce an increase in the rate of increases.

Conclusions: Rotigotina and pramipexole have been well tolerated and effective in all patient groups, but the rotigotina patch offers continuous maintenance of symptoms thanks to its method of administration. There are no significant differences between genders or ethnic groups. The rotigotina patch is more effective in long-term treatments. Rotigotina is a possibility for the treatment of RLS in pediatric patients. Rotigotina is responsible for lower rates of iatrogenic increase compared to pramipexole.

Key words: *Síndrome de piernas inquietas, Enfermedad de Willis – Ekbom, Willis – Ekbom disease, WED, ansiedad tibarium, restless legs syndrome, RLS, Mirapexin, Pramipexol, Mirapex, Rotigotina, Neupro, Rotigotine.*

INTRODUCCIÓN

Para comprender la finalidad de la revisión, primero debemos conocer con mayor profundidad de qué trata este síndrome.

El **síndrome de piernas inquietas (SPI)**, hace referencia a un trastorno neurológico crónico del movimiento relacionado con el sueño, que se caracteriza por una necesidad incómoda de mover las piernas, y a veces también de los brazos, durante periodos de inactividad, principalmente por la noche. Dichos síntomas se alivian con el movimiento.

Fue descrito inicialmente por Sir Thomas Willis, en 1672, pero fue el Dr. Karl Ekbom, quien describió todas las características clínicas de este síndrome, en el siglo XX [1]. Es por esto, por lo que El SPI también es conocido como Enfermedad de Willis – Ekbom (WED) [1].

Epidemiología

Se trata de un trastorno frecuente, que afecta a un 7 – 10% de la población. Es más habitual en pacientes de edad avanzada, aumentando su prevalencia a partir de los 40 años hasta los 70-80 años, para después disminuir[1]. Además, se ha visto que la prevalencia en niños y adolescentes ha aumentado en los últimos años, entre el 1 – 4%[2]. La prevalencia del SPI en mujeres es mayor en todas las edades y poblaciones. En función de la etnia, cabe destacar que existe una mayor prevalencia en los países norteamericanos y europeos, frente a los países asiáticos y africanos.

Etiopatogenia

Existe una forma idiopática de SPI, que representa entre el 10 – 15% de la población, y una forma secundaria a dichas patologías. Al menos un 50% de los casos idiopáticos presentan antecedentes familiares primer grado respecto del paciente con SPI, con una heredabilidad del 54% [2]. Se desconoce la causa exacta que desencadena el SPI idiopático, llegando a la conclusión de que son varios mecanismos los responsables [1]:

1. **Genética molecular:** cinco posiciones cromosómicas (12q13–23, 14q13–21, 9p24–22, 2q33 y 20p13) y tres “loci” genéticos (6p21.2, 2p 14 y 15q23) están asociados con el SPI. También se han asociado variantes dentro de regiones de genes, como MEIS1 (2p), LBXCOR1/MAP2K5 (15q), BTBD9 (6p), óxido nítrico sintasa neuronal (NOS1) (12q) y PTPRD (proteína tirosina fosfatasa tipo delta receptor) (9p) [1,3]. El gen MEIS1 presenta una asociación genética muy

fuerte con el SPI, mientras que el gen BTBD9 se asocia al metabolismo de la dopamina [2].

2. **Disfunción del sistema dopaminérgico:** Se ha observado que los síntomas del SPI mejoran con la terapia dopaminérgica. Las pruebas de imagen han confirmado la presencia de alteraciones del sistema de dopamina a nivel del núcleo estriado en pacientes con SPI, demostrando un aumento de la dopamina sináptica estriatal [3].

Existen 5 tipos de receptores de la dopamina clasificados en dos familias: D1 o agonistas dopaminérgicos (receptores D1 y D5) y D2 o antagonistas dopaminérgicos (receptores D2, D3, D4).

3. **Deficiencia de hierro:** Se ha demostrado que una deficiencia de hierro en el cerebro está asociado directamente a una mayor prevalencia de SPI. Está implicado en dos vías:

- Interfiere en el metabolismo de la dopamina: Este proceso es mediado por la tirosín hidroxilasa, que utiliza al hierro como cofactor para metabolizar la dopamina. Se produce una síntesis anormal de esta [3]. Por otro lado, niveles elevados de hepcidina alteran las reservas de hierro a nivel del LCR.
- **Activa la vía hipóxica:** afectando a los mecanismos que regulan el transporte del hierro a través de la barrera hematoencefálica [2].

En cuanto al SPI secundario, algunas causas son: anemia ferropénica, insuficiencia renal en etapa terminal, embarazo (por reducción de los niveles de hierro y ácido fólico), diabetes, insuficiencia venosa, artritis reumatoide, Parkinson, polineuropatías, estenosis del canal espinal, esclerosis múltiple o fármacos [1,3,4].

Clínica

En el SPI, predomina la sensación incómoda con necesidad de movimiento para aliviarla, sensación de hormigueo, calambres [3]. Estas son descritas como un dolor que arrastra, estira, localizado profundamente por debajo de la rodilla. Se trata de síntomas de predominio nocturno, que interrumpe en la mayoría de las ocasiones el descanso [3]. Aparecen también los movimientos sensoriales y periódicos (PLMS). Son movimientos estereotipados que afectan a extremidades inferiores y en alguna ocasión, a extremidades superiores, de duración limitada (0,5 – 5 segundos) en intervalos de 20 – 40 segundos, durante el sueño [1]. Estos síntomas siguen un patrón circadiano, relacionado con la actividad dopaminérgica. Existen síntomas de mayor

gravedad, como alteraciones psicológicas, problemas de concentración que afectan al entorno laboral, académico o social [1].

El SPI tiene varias presentaciones clínicas en función de la frecuencia de aparición y la gravedad de los síntomas, la evolución y la respuesta al tratamiento. Se han establecido varios grados de SPI [2] reflejados en el **Anexo 1**.

Algunas escalas que se utilizan para valorar gravedad de la enfermedad de son la escala del Grupo Internacional de Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas (IRLSSG), la Escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI) o las escalas RLS – 6 [1]. La escala IRLSSG consta de 10 preguntas que se realizan al paciente, para determinar la gravedad de la clínica, teniendo en cuenta el estado de ánimo del paciente, el funcionamiento diario normal, frecuencia, calidad del sueño y malestar general [2]. Otra escala como el Instrumento de Calidad de Vida RLS (RLS – QLI), se utiliza para valorar la calidad de vida de los pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de piernas inquietas es **clínico**, y se establece con los criterios diagnósticos IRLSSG (Grupo Internacional de Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas) que se muestran en la **Tabla 1**. [3]. La clasificación de los tipos de SPI queda recogida en el **Anexo 1**.

Además, en la **Tabla 2** se muestran criterios de apoyo al diagnóstico y en la **Tabla 3** se muestran los imitadores del síndrome que se deben descartar con mayor prioridad.

1. Necesidad de mover las piernas, acompañada en ocasiones por sensación desagradable o incómoda en las piernas. Pueden estar involucradas las extremidades superiores, o bien pueden no estar presentes las sensaciones incómodas.
2. Los síntomas comienza o empeora durante los periodos de descanso o inactividad, por ejemplo, al acostarse o sentarse.
3. Los síntomas se alivian parcial o totalmente con el movimiento, como caminar, estirarse.
4. La clínica sigue un patrón circadiano, es decir, solo ocurre o es peor por la tarde o la noche que durante el día.
5. La aparición de las características anteriores no se consideran únicamente síntomas primarios de otra afectación médica o conductual. Si esto ocurre, hablamos de "imitadores de SPI".

Tabla 1. Criterios diagnósticos definidos por IRLSSG para el síndrome de piernas inquietas [1].

1. Presencia de antecedentes familiares con SPI primario.
2. Buena respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos.
3. Síntomas nocturnos con movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño.

Tabla 2. Criterios de apoyo en el diagnóstico de SPI [1].

1. Calambres nocturnos en extremidades inferiores: se define como contracción involuntaria de un músculo, acompañada de dolor y de duración limitada.
2. Acatisia: impulso de moverse, asociado al consumo de neurolépticos. Los síntomas no empeoran por la noche, no siempre se asocia con molestias en las piernas.
3. Polineuropatía: causan una alteración sensorial, acompañada o no de episodios nocturnos, no se alivia con el movimiento. Etiología: diabetes, compresión nerviosa, infecciones.
4. Insuficiencia vascular: consecuencia principal de aterosclerosis. Se trata de dolores parecidos a “calambres” que mejoran con el reposo, no empeoran por la noche.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial con imitadores de SPI [1].

Tratamiento

El tratamiento de primera línea en el SPI ha avanzado en las últimas décadas. El principal objetivo de esta terapia es mejorar y aliviar a aquellos pacientes con sintomatología muy significativa que empeora su calidad de vida. Existen varias propuestas terapéuticas. En el inicio, se comienza con una terapia no farmacológica que depende de la frecuencia y gravedad de los síntomas. Consiste en modificaciones del estilo de vida, evitar el consumo de alcohol u otras drogas, corregir los niveles de hierro. En caso de fracaso, consideramos iniciar farmacoterapia [5].

Entre los fármacos más recomendados actualmente están:

Precusores de la dopamina

Fueron los primeros fármacos en utilizarse, destacando la levodopa. La levodopa actúa principalmente como agonista de los receptores D2. En cuanto a su eficacia, este fármaco obtuvo efectos beneficiosos a corto plazo en el SPI idiopático, pero tras su uso diario, demostró una pérdida de su eficacia, apareciendo un *aumento iatrogénico*, sobre todo a partir de dosis mayores o iguales a 200mg. Además, requiere

una estrecha monitorización [6]. La levodopa actúa principalmente como agonista de los receptores D2.

Agonistas dopaminérgicos

Se incorporaron posteriormente. Entre ellos, encontramos el pramipexol, ropirinol, rotigotina, o cabergolina. Fueron aprobados por la US-FDA para el tratamiento de SPI idiopático con síntomas moderados o graves [5]. Estos fármacos son agonistas selectivos del receptor de dopamina D3 y presentan una vida media más prolongada, pasando a ser el tratamiento de primera línea en el tratamiento de SPI.

La complicación más temida en estos fármacos es el *aumento iatrogénico* de los síntomas como consecuencia de terapias crónicas diarias, aunque se produce en menor medida que con la levodopa [5].

La cabergolina y pergolide son agonistas dopaminérgicos ergóticos que se utilizan menos por sus efectos adversos (fibrosis, valvulopatía, y aumento iatrogénico) [5,7].

Dentro del grupo de los NO ergóticos, encontramos:

- El **pramipexole** es un agonista dopaminérgico de acción corta y es de elección en el tratamiento del SPI idiopático moderado – grave.
 - o *Características del fármaco*: Se administra por vía oral, en tres dosis diferentes (0,25 mg, 0,50 mg y 0,75 mg/día) en función de las necesidades del paciente. Tiene una vida media de 12 horas [5]. Se puede comenzar con dosis de 0,125 mg/día [7].
 - o *Mecanismo de acción*: Actúan sobre los receptores D3 de la dopamina.
 - o *Ventajas*: Según varios ensayos controlados, los beneficios del pramipexole frente al placebo son superiores [7]. Reduce los síntomas potencialmente depresivos y QoL.
 - o *Inconvenientes*: Es eficaz durante el primer año, posteriormente va perdiendo eficacia, y causa una alta tasa de aumentos, en relación dosis – tiempo. Se excreta por vía renal, por lo que no está indicado en la terapia del SPI de pacientes con insuficiencia renal.
 - o *Efectos adversos*: Produce *aumento iatrogénico*, náuseas, mareos, dolor de cabeza, nasofaringitis, insomnio, hipotensión, alteración del control de impulsos [5].
 - o *Eficacia*: hasta 6 meses.
 - o *Probablemente efectivo*: hasta 1 año [7].
- La **rotigotina**, es un agonista dopaminérgico de acción prolongada.
 - o *Características del fármaco*: Se administra mediante parche transdérmico, lo que permite el paso directo a la circulación sistémica,

evitando el paso hepático intermedio [8]. Eficaz en el SPI con dosis de 2 – 3mg [5]. El rango de dosis recomendada es entre 1 – 3 mg/día [9].

- *Mecanismo de acción:* actúan sobre los receptores dopaminérgicos de D1 a D5, también sobre los receptores serotoninérgicos y adrenérgicos; alcanza una estimulación más fisiológica del sistema dopaminérgico. [10].
- *Ventajas:* Se ha demostrado en numerosos estudios una buena tolerancia y seguridad del parche de rotigotina. La administración continua mediante el parche, permiten mantener niveles estables del fármaco durante 24 horas [9]. La efectividad de esta no parece estar modificada por la edad, sexo o raza [8].
- *Inconvenientes:* Es necesario su monitorización por posibles efectos adversos. Está en duda si reduce los síntomas potencialmente depresivos y QoL.
- *Efectos adversos:* rash cutáneo, náuseas, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, hipotensión, insomnio, alteración en el control de impulsos y *aumento iatrogénico*.
- *Eficacia:* hasta 6 meses.
- *Probablemente efectivo:* hasta 5 años [7]. Posible tratamiento de elección a largo plazo del SPI moderado – grave. Algunos estudios confirman la efectividad mantenida de la rotigotina durante 5 años, según las escalas CGI-I, IRLS y RLS-6 [9].

Opioides

Los opioides (tramadol, metadona, morfina) en dosis bajas, son otro grupo de fármacos que se utilizan en caso de SPI refractario. La mayoría de los pacientes han notado mejoría en los síntomas del SPI. [7].

Complicaciones: Fenómeno de Aumento

Es una complicación frecuente del tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Se caracteriza por un empeoramiento de los síntomas ya existentes del SPI, aparición de síntomas diurnos, incremento de la intensidad de los síntomas, o aparición de síntomas en nuevas localizaciones. Este fenómeno ocurre como consecuencia de la pérdida de sensibilidad al fármaco debido al consumo diario durante periodos prolongados. [11,12].

JUSTIFICACIÓN

Aparecen por tanto dos problemas: 1). Por un lado, no hay una clara evidencia de que ningún fármaco alcance una vida media lo suficientemente larga para actuar a largo plazo en pacientes con SPI. 2). Por otro lado, el uso de estos fármacos a largo plazo provoca un aumento y empeoramiento de los síntomas.

Debido a la dificultad del tratamiento de síndrome de piernas inquietas y a la falta de evidencia científica que valore las alternativas terapéuticas y la respuesta a las mismas en estos pacientes, se realiza esta revisión sistemática para buscar las mejores evidencias del tratamiento del síndrome.

OBJETIVOS

- *Objetivo principal:* Revisión de los dos tratamientos más utilizados en el síndrome de piernas inquietas, la rotigotina y el pramipexole.
- *Objetivos secundarios:*
 - o Comparar los tratamientos más utilizados en el síndrome de piernas inquietas.
 - o Determinar si uno de los dos fármacos es superior sobre el otro.
 - o Efectividad del tratamiento y efectos adversos en diferentes rangos de edad y entre sexos.
 - o Efectividad de uno u otro en un periodo de tiempo determinado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se plantea la siguiente hipótesis: La rotigotina que aparentemente es el fármaco más utilizado a día de hoy, ¿sería superior al pramipexole en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas?

En esta revisión, se ha utilizado la metodología de la “**pregunta PICO**” (*Tabla 4*). Se trata de una estrategia de búsqueda basada en la evidencia que nos permite realizar un estudio de interés a partir de la formulación de una pregunta, contrastando con información válida. Esta estrategia es muy útil para recabar información sobre cualquier tema específico.

PREGUNTA PICO	DESCRIPCIÓN DE LOS COMPONENTES
P → Paciente o problema de interés	Pacientes diagnosticados de síndrome de piernas inquietas
I → Intervención	Intervención terapéutica: tratamiento con pramipexole
C → Comparación de intervenciones	Intervención de comparación: tratamiento con parche de rotigotina
O → Outcome (Resultados)	Efectos terapéuticos superiores con el parche de rotigotina frente al pramipexole

Tabla 4. Formulación de la pregunta PICO.

Se trata de una revisión sistemática en la que se ha realizado una búsqueda amplia de artículos en las bases de datos PubMed, Cochrane y Scopus. Los artículos han sido seleccionados a partir de los siguientes términos de búsqueda: “RLS”, “Restless Leg Syndrome”, “Síndrome de piernas inquietas”, “SPI”, “Willis – Ekbom disease”, “pramipexole”, “mirapex”, “rotigotine”, “neupro”. La búsqueda se ha realizado utilizando los operadores booleanos AND y OR, de la siguiente forma: (“RLS” OR “Restless Leg Syndrome” OR “Willis – Ekbom disease” OR “Síndrome de Piernas Inquietas”) AND (“pramipexole” OR “mirapex”). (“RLS” OR “Restless Leg Syndrome” OR “Willis – Ekbom disease” OR “Síndrome de Piernas Inquietas”) AND (“rotigotine” OR “neupro”). La búsqueda se realizó hasta abril de 2023. Se examinaron los títulos y abstract, se incluyeron los artículos en inglés y español que habían sido publicados en los últimos 10 años.

Los **criterios de inclusión** de los artículos recogidos fueron:

- Pacientes diagnosticados de SPI primario o idiopático.
- Sujetos tratados con rotigotina o pramipexole.

Los **criterios de exclusión** de los artículos recogidos fueron:

- Pacientes diagnosticados de SPI secundario.
- Imitadores de SPI.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Terapia con anticonceptivos.
- Pacientes con comorbilidades asociadas: enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedad renal y/o diálisis, trastornos psiquiátricos, entre otros.
- Pacientes con historial de consumo de drogas, incluido el alcohol.

En esta revisión sistemática, se ha empleado el **sistema GRADE** (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) (**Tabla 5**) [13,14] para conocer la evidencia de los estudios incluidos. Se trata de una metodología utilizada para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación basada en los resultados de los ensayos, evaluando el diseño y ejecución del estudio, la consistencia de los resultados o riesgo de sesgos entre otros. [13,14].

En el **Anexo 2** y **Anexo 3**, se facilitan los criterios utilizados para evaluar la calidad de la evidencia de los ensayos, junto con el grado de recomendación.

En el **Anexo 4**, se añade una breve justificación de la clasificación de los ensayos.

Nivel de evidencia (sistema GRADE) [13,14]	Estudios	Diseño del estudio	Grado de recomendación
Alto	<i>Zhang et al.</i> [15]	ECA doble ciego, controlado con placebo.	<i>Fuerte</i>
	<i>Gallant et al.</i> [16]	ECA doble ciego, controlado con placebo.	<i>Fuerte</i>
	<i>Bauer et al.</i> [17]	ECA doble ciego, controlado con placebo.	<i>Fuerte</i>
	<i>Ding et al.</i> [10].	Metanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo.	<i>Fuerte</i>
Moderado	<i>García Borreguero et al.</i> [18]	ECA doble ciego, controlado con placebo, cruzado.	<i>Fuerte</i>
	<i>Allen et al.</i> [19]	ECA doble ciego, controlado con placebo.	<i>Fuerte</i>
	<i>Takahashi et al.</i> [12]	Estudio observacional retrospectivo. Recopilación de datos de historias clínicas.	<i>Débil</i>
	<i>Ferini – Strambi et al.</i> [8]	Revisión sistemática de ensayos publicados	<i>Fuerte</i>
Bajo	<i>Elshoff et al.</i> [20]	Estudio multicéntrico, abierto, no controlado	<i>Débil</i>
	<i>Trenkwalder et al.</i> [11]	Estudio observacional retrospectivo.	<i>Débil</i>
Muy bajo	-	-	-

Tabla 5. Clasificación de los estudios incluidos en función de su grado de evidencia.

RESULTADOS

Se encontraron 276 artículos con los criterios seleccionados. Tras un proceso el proceso de cribado, se han descartado 254. De los 18 artículos finales, 4 son meta-análisis y/o revisiones sistemáticas, 5 son ensayos clínicos, 3 son estudios retrospectivos no intervencionistas, 1 es un ensayo multicéntrico abierto, no

controlado, 3 son revisiones bibliográficas y 2 son artículos de revista. Las causas del descarte se muestran en la **Figura 1**:

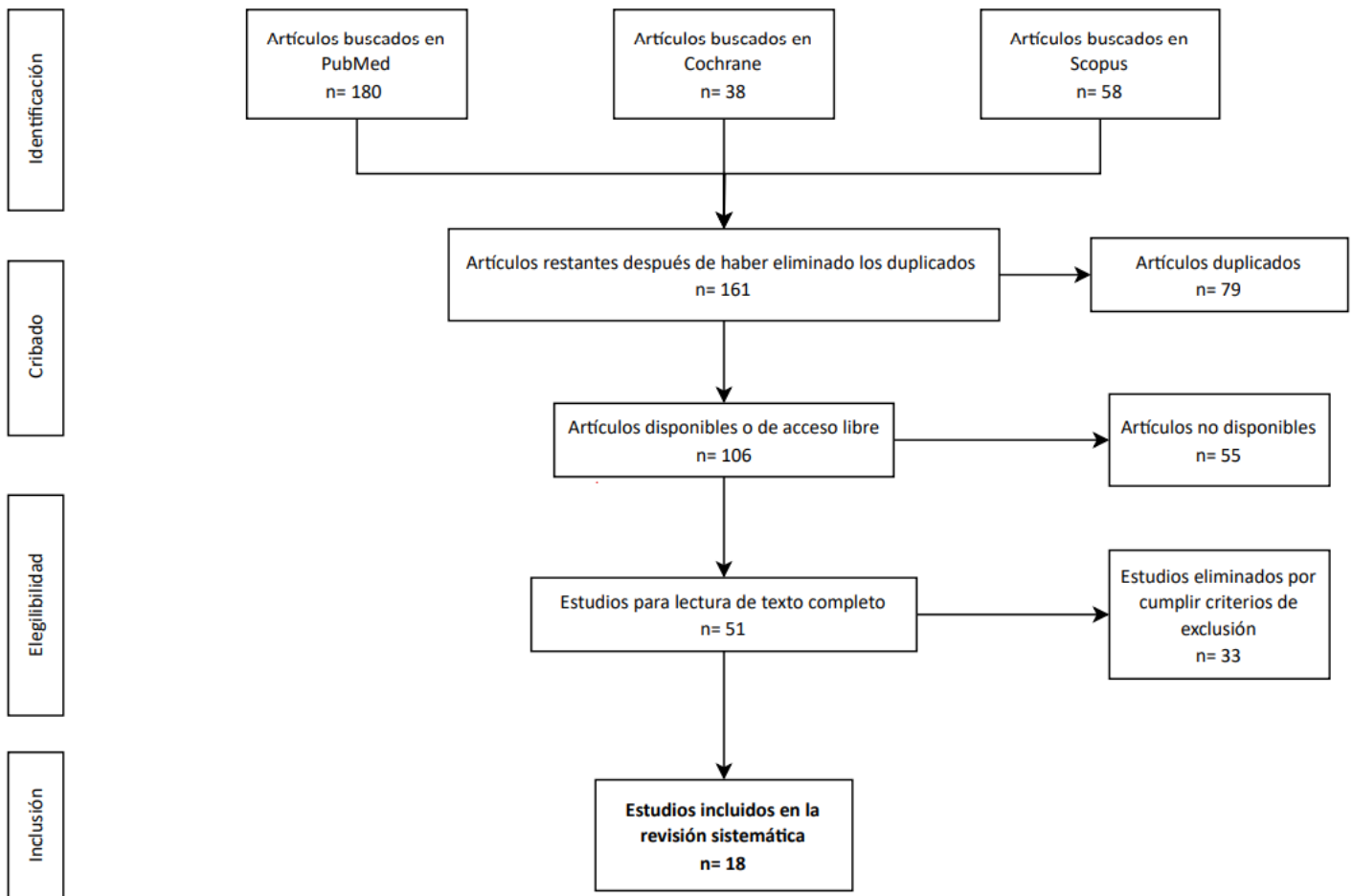


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

La **Tabla 6**, resume los aspectos más relevantes de los 10 ensayos incluidos, es decir, tipo de intervención, duración del tratamiento, eficacia de la intervención y efectos adversos. En el **Anexo 5**, se recogen los resultados más amplios de los estudios. En la **Tabla 7** se reflejan los efectos secundarios al tratamiento.

Ensayos	n	Fármaco y dosis	Duración	Eficacia SPI	Efectos adversos	Aumento iatrogénico
Allen et al. [19] (2014)	537	PPX 0,25 y 0,5 mg/24h	52 sem	Mejora	Sí (típicos)	Significativo
García-Borreguero et al. [18] (2014)	148	PPX 0,5 mg/ 24h + PGB 300 mg/24h + PBO	12 sem	Mejora	Sí (típicos)	-
Zhang et al.	204	PPX 0,25 – 0,75 mg/24h	15 sem	Mejora	Sí (típicos)	Ligeramente

[15] (2015)						aumentado
Takahashi et al. [12] (2017)	231	PPX 0,375 mg/24h PPX 0,5 mg/24h	<46 meses >46 meses	Mejora	Sí (típicos)	Significativo
Gallant et al. [16] (2016)	40	PPX 0,5 mg/24h + PBO	1 día	Mejora	Sí (alteraciones cognitivas)	-
Bauer et al. [17] (2016)	81	RTG 1 – 3 mg/ 24h	4 sem	Mejora	Sí	No
Elshoff et al. [20] (2017)	24	RTG 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg/ 24h.	4 sem	Mejora	Sí	No
Trenkwalder et al. [11] (2017)	99	RTG 1 mg, 2 mg, 3 mg/ 24h	13 meses	Mejora	Sí (típicos)	Ligeramente aumentado
Ding et al. [10] (2015)	168 1	RTG 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4,5 mg/ 24h + PBO	1, 6, 8, 14, 24 sem	Mejora	Sí (típicos)	No (Reducido)
Ferini-Strambi et al. [8](2016)	200 -300	RTG 1 mg – 3 mg/24h	1, 2, 5 años	Mejora	Sí (típicos)	Ligeramente aumentado

Tabla 6. Resumen de las características de los ensayos analizados. Abreviaturas: SPI, síndrome de piernas inquietas; PPX, pramipexole; PBO, placebo; RTG, rotigotina.

Efectos adversos	Muy frecuentes	Frecuentes	Menos frecuentes	Infrecuentes
Pramipexole	Dolor de cabeza Nauseas	Fatiga Mareos Somnolencia Nasofaringitis Aumento	Vómitos y diarrea Infecciones Ganancia de peso Hipotensión Alteraciones cognitivas	Artralgia Dolor de espalda Trastornos psiquiátricos Alteración del control de impulsos
Rotigotina	Reacción en el sitio de aplicación (Eritema) Nauseas Dolor de cabeza	Fatiga Mareo Prurito	Insomnio Boca seca Aumento Hipotensión	Edema periférico Hiperhidrosis Vértigo Alteración del control de impulsos

Tabla 7. Efectos adversos de mayor a menor frecuencia de ambos fármacos.

DISCUSIÓN

En la actualidad, existe controversia con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en el síndrome de piernas inquietas. Durante un tiempo prolongado, fármacos como la

pregabalina, la levodopa o el pramipexole eran de primera elección, sin embargo, se ha demostrado su poca utilidad en el tratamiento a largo plazo debido al fenómeno de aumento. Más recientemente, se ha incorporado la rotigotina para el tratamiento del SPI, de gran utilidad en casos de aumento.

El pramipexol es un fármaco que se administra por vía oral y con una vida media muy corta, disminuyendo su eficacia tras 1 año de tratamiento diario. Se utiliza con mayor frecuencia para el tratamiento del SPI intermitente, presencia de síntomas de corta duración o en el SPI sólo con síntomas nocturnos. Inicialmente, se prescribe una dosis de 0.125 mg/24 h.

Por el contrario, la rotigotina, es el primer fármaco agonista que se administra por vía transdérmica de forma continuada. Esta característica favorece su uso en caso de presencia de síntomas de larga duración, aparición síntomas diurnos, comenzando con dosis de 2 mg/24 h y no superando la dosis recomendada, 3 mg/24 h.

La finalidad del estudio ha sido evaluar ambos fármacos entre sí y los beneficios que pueden tener cada uno de ellos en el tratamiento de pacientes con SPI con síntomas de moderados – graves de larga duración.

En cuanto a la **efectividad y tolerabilidad de los agonistas dopaminérgicos**, tanto el pramipexole como el parche de rotigotina, tienen un perfil de seguridad y una tolerancia adecuada. Su eficacia se ha evaluado subjetivamente con el cambio en la puntuación total en el IRLS y cambios en la escala CGI-I, consiguiendo un descenso de la puntuación significativo y reduciendo la gravedad de los síntomas, al igual que una mejora en la clínica de “mejor” o “mucho mejor”, respectivamente [15].

En relación con el uso del parche de rotigotina, en los estudios analizados se observa una eficacia significativa reduciendo los síntomas del SPI con dosis entre 1mg y 3 mg/ 24h [10]. Gracias a su forma de liberación continuada durante 24 horas, la rotigotina favorece una mejora más prolongada y mantenida de los movimientos y síntomas durante el día y la noche en los pacientes con SPI, siendo esto un inconveniente para el pramipexole ya que se administra por vía oral y la duración limitada de su efecto provoca oscilaciones en los síntomas [10].

Como sabemos, en la actualidad no hay muchos estudios sobre la efectividad y tolerancia de los agonistas dopaminérgicos en pacientes pediátricos. Recientemente

se ha llevado a cabo el primer ensayo que estudia la eficacia del parche de rotigotina en adolescentes con SPI con síntomas moderados – graves [20]. Se trata de un ensayo multicéntrico abierto no controlado, con una intervención de 4 semanas en las que estos pacientes fueron tratados con dosis entre 0.5 mg a 3 mg/ 24h de rotigotina. Se llegó a la conclusión de que la farmacocinética se asemejaba a lo observado en adultos. Tampoco se encontraron diferencias en la absorción del fármaco y en el metabolismo del fármaco en relación con los adultos. Se observó una relación directa entre la dosis administrada y la concentración de rotigotina plasmática total, rotigotina no conjugada y rotigotina metabolizada total en orina, que aumentaron con el aumento de la dosis. Por otro lado, la puntuación IRLS, CGI-I, RLS-6 y PLMI (*índice de movimientos periódicos de las extremidades*) mejoraron con todas las dosis de rotigotina desde el comienzo de la terapia, asemejándose a los resultados en adultos. La dosis de 0.5 mg/ 24h resultó ser menos eficaz, mientras que con el resto de dosis la mejora de los síntomas fue significativa. [20]. Por el contrario, no se encontraron ensayos que estudiaran el efecto del pramipexole en adolescentes.

Por otro lado, se ha comprobado que aquellos pacientes diagnosticados de SPI que sufren movimientos de las extremidades durante la noche, tienen un incremento de las PAS y PAD nocturnas. En el estudio de Bauer et al. [17], tras evaluar la calidad de vida del paciente mediante las puntuaciones IRLS y RLS-QoL, junto con un estudio polisomnográfico, los resultados sugieren que el parche de rotigotina es muy eficaz reduciendo la intensidad y frecuencia de los movimientos de las extremidades y a su vez, los valores de las PAS y PAD nocturnas asociadas. El mecanismo consiste en que los agonistas de la dopamina reducen los PLM y a su vez, la activación del sistema nervioso autónomo, reduciendo las presiones arteriales nocturnas. Se plantea la hipótesis de que la rotigotina pueda reducir el riesgo cardiovascular [17].

En cuanto a los **efectos adversos**, en su mayoría, están relacionados con la exposición a los medicamentos. Por un lado, tanto el pramipexole como la rotigotina provocan efectos adversos similares apareciendo, de mayor a menor frecuencia: *dolor de cabeza, náuseas, fatiga, nasofaringitis, mareos, somnolencia, ideación suicida y aumento de peso*. En su mayoría son de intensidad leve o moderada, siendo poco frecuentes los síntomas de mayor gravedad. [10,15,16,19].

Un efecto adverso importante asociado al consumo de pramipexole es la afectación del aprendizaje, estudiada en el ensayo clínico de Gallant et al. Este ensayo se basa en la hipótesis de sobredosis de dopamina con la terapia con agonistas

dopaminérgicos. En el experimento, la mitad de los pacientes fueron tratados con dosis de pramipexole de 0,5 mg/24h, y la otra mitad recibieron placebo. Se evaluó, desde el punto de vista fisiológico, la presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardiaca, y también el estado de alerta. Se realizaron pruebas que valoraron la capacidad de aprendizaje en ambos grupos antes y después del tratamiento. Los resultados fueron que el grupo tratado con pramipexole obtuvo una puntuación más baja en el aprendizaje. No se encontraron alteraciones fisiológicas llamativas, o diferencias en el empeoramiento del estado de alerta, ya que estaba disminuido en ambos grupos, por tanto, se descartan otras posibles causas que interfieran en el aprendizaje y abalan la hipótesis anterior. Se concluye por tanto, que el pramipexole favorece una sobrecarga de dopamina a nivel cerebral, empeorando el rendimiento cognitivo. [16].

En el caso de la rotigotina, el efecto adverso más frecuente está relacionado con la vía de administración, y es la *reacción en el lugar de acción del parche* junto con *prurito*. En uno de los artículos, se refleja que este efecto es el que causa con mayor frecuencia el abandono del tratamiento con rotigotina [11]. En otro estudio, un efecto grave pero poco frecuente fue la *dermatitis alérgica* en un participante [17]. En general, no se han asociado de forma directa reacciones adversas graves con el uso de rotigotina. Además, se sugiere que la rotigotina por vía transdérmica provoca efectos adversos más leves que el pramipexole por vía oral [10].

Por otro lado, hablamos del **fenómeno de aumento**. Se trata de la complicación más frecuente en el tratamiento con agonistas dopaminérgicos a largo plazo en pacientes con SPI. Consiste en la aparición de síntomas diurnos o empeoramiento de los síntomas ya existentes debido a una sensibilización a los medicamentos. La manera de evitar la aparición de este fenómeno es mantener dosis bajas de medicación y utilizar fármacos con vida media prolongada.

Tras analizar varios estudios, la aparición de este fenómeno se ha relacionado con aquellos medicamentos que tienen una vida media más corta, en concreto con el pramipexole. Otros ensayos que se han realizado en agonistas de la dopamina de acción más prolongada, como es el parche de rotigotina, han demostrado unas tasas de aumento menores [19]. Se establece que los pacientes que reciben medicación durante más tiempo, a dosis más elevadas o que superen las dosis recomendadas, desarrollan mayores tasas de aumento. [10,12,19].

A continuación, en el estudio de *Takahashi et al.*, se evalúan las tasas de aumento con el pramipexole en un periodo de duración media de 46 meses. En este análisis, se establece que la dosis diaria de pramipexole y la duración del tratamiento, son factores potenciadores del incremento de la tasa de aumentos, y se apoya mantener dosis bajas durante todo el tratamiento. Además, apoyan la existencia de factores personales que favorezcan el desarrollo de aumentos con dosis más bajas y en menor tiempo. Sin embargo, no se concluye si los aumentos se producen sólo con la dosis diaria de agonistas dopaminérgicos o si interfieren factores secundarios. Cabe destacar que las tasas de aumento en pacientes asiáticos son similares a las encontradas en pacientes caucásicos. Este estudio también proporciona información valiosa para el correcto manejo de la dosis del fármaco en pacientes con SPI y ayuda a predecir la presencia de potenciación [12].

En uno de los estudios donde se evalúa la eficacia del parche de rotigotina a largo plazo, gracias a la escala ASRS, se estudia el cambio progresivo de los síntomas desde el inicio del tratamiento dopaminérgico y valora el posible desarrollo del aumento [11]. Un hallazgo de interés es que los pacientes que sufrieron un fenómeno de aumento con agonistas dopaminérgicos orales y que decidieron cambiar su tratamiento anterior al parche de rotigotina, no solo mejoraron sus síntomas, sino que posiblemente “revirtieron el aumento” [11]. Se propone que en caso de que exista un empeoramiento de los síntomas o aparición del aumento en pacientes con SPI que estén recibiendo tratamiento con pramipexole, se sustituya por el parche de rotigotina. El cambio desde cualquier agonista dopaminérgico oral a la rotigotina se realiza con mucha facilidad y rapidez sin causar eventos adversos importantes. Además, se reduce la gravedad de la clínica y la aparición temprana de los síntomas diurnos característicos del aumento, apareciendo en horas más cercanas a la noche [11].

Finalmente, se ha evaluado la efectividad del parche de rotigotina a largo plazo de diferentes ensayos clínicos. Se concluye que la rotigotina es probablemente efectiva hasta 5 años, lo que hace que sea el agonista dopaminérgico de elección en el tratamiento del SPI en periodos prolongados [7]. Los efectos adversos que aparecieron fueron similares a los demostrados en ensayos anteriores. Como conclusiones positivas, en el primer ensayo de 1 año de duración, sólo 5 pacientes sufrieron aumento. En el tercer ensayo, 39 pacientes sufrieron aumento en 5 años, sin embargo, solo 15 tomaban dosis óptimas entre 1mg – 3 mg/ 24 h, los 24 restantes tomaban dosis no aprobadas (4 mg/ 24 h). Esto sugiere que, además del buen

mantenimiento de los síntomas, el parche de rotigotina en tratamientos prolongados produce menores tasas de aumento en comparación con el pramipexole. [8].

La mayoría de los estudios seleccionados son ensayos clínicos aleatorizados, que han sido controlados con placebo, garantizando un cumplimiento y seguimiento óptimo de los participantes, de esta manera se ha reducido el sesgo de selección.

LIMITACIONES

Algunas **limitaciones** que han aparecido durante la revisión han sido la falta de ensayos publicados en los que se estudie la eficacia y efectos adversos en un plazo de tiempo más prolongado de ambos medicamentos. Algunos son estudios retrospectivos o estudios abiertos no controlados, por lo que tienen bajo nivel de evidencia y los hallazgos deben interpretarse con precaución. El tamaño muestral de algunos estudios no ha sido representativo de la población. Los resultados se han valorado de forma subjetiva con el uso de escalas IRLS y CGI-I y sólo en algunos se realizó estudio polisomnográfico, esto podría ser responsable de sesgos. Además, no se han evaluado las tasas de aumento en pacientes que han recibido tratamiento concomitante con varios agonistas dopaminérgicos.

En relación con la búsqueda bibliográfica, han aparecido numerosas dificultades ya que artículos de ciertas bases de datos presentaban acceso restringido.

CONCLUSIÓN

Tras el análisis de los estudios que componen esta revisión sistemática, concluimos que no se confirman diferencias en la efectividad y tolerancia del tratamiento entre ambos sexos con ninguno de los agonistas dopaminérgicos.

La efectividad y tolerancia del parche de rotigotina en pacientes en edad pediátrica, es aceptable siendo una posible opción de tratamiento.

Existen menores tasas del fenómeno de aumento y posibilidad de reversión de este con el uso del parche de rotigotina frente al pramipexole en el tratamiento del SPI a largo plazo.

Los efectos adversos son de intensidad leve – moderada tolerables, tanto con el pramipexole como con el parche de rotigotina.

La vía de administración de la rotigotina favorece un mejor control de los síntomas y un mantenimiento continuo de la dosis durante el día.

APLICABILIDAD PRÁCTICA DEL ESTUDIO

Según el estudio, podemos concluir que puede ser útil, como primera opción, el uso del parche de rotigotina para mejorar el tratamiento en pacientes con síndrome de piernas inquietas primario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad. Med. J.* 2013;89:402-10. Doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131634
2. Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics* 2021;18:140-55. Doi: 10.1007/s13311-021-01019-4
3. 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
4. Zhou X, Du J, Liang Y, Dai C, Zhao L, Liu X, et al. The Efficacy and Safety of Pharmacological Treatments for Restless Legs Syndrome: Systemic Review and Network Meta-Analysis. *Front. Neurosci.* 2021;15:751643. Doi: 10.3389/fnins.2021.751643
5. During EH, Winkelman JW. Drug Treatment of Restless Legs Syndrome in Older Adults. *Drugs Aging* 2019;36:939-46. Doi: 10.1007/s40266-019-00698-1
6. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017)§. *Mov. Disord.* 2018;33:1077-91. Doi: 10.1002/mds.27260
7. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, Högl B, 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
8. Ferini-Strambi L, Marelli S, Galbiati A. Clinical pharmacology and efficacy of rotigotine (Neupro® patch) in the treatment of restless leg syndrome. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016;12:967-75. Doi: 10.1080/17425255.2016.1194393
9. Stiasny-Kolster K, Berg D, Hofmann WE, Berkels R, Grieger F, Lauterbach T, et al. Effectiveness and tolerability of rotigotine transdermal patch for the treatment of restless legs syndrome in a routine clinical practice setting in Germany. *Sleep Med.* 2013;14:475-81. Doi: 10.1016/j.sleep.2013.02.013
10. Ding J, Fan W, Chen HH, Yan P, Sun SG, Zheng J. Rotigotine in the treatment of primary restless legs syndrome: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban* 2015;35:169-75. Doi: 10.1007/s11596-015-1406-5

11. Trenkwalder C, Canelo M, Lang M, Schroeder H, Kelling D, Berkels R, et al. Management of augmentation of restless legs syndrome with rotigotine: a 1-year observational study. *Sleep Med.* 2017;30:257-65. Doi: 10.1016/j.sleep.2015.10.006
12. Takahashi M, Nishida S, Nakamura M, Kobayashi M, Matsui K, Ito E, et al. Restless legs syndrome augmentation among Japanese patients receiving pramipexole therapy: Rate and risk factors in a retrospective study. *PLoS ONE* 2017;12:e0173535. Doi: 10.1371/journal.pone.0173535
13. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir. Esp.* 2014;92:82-8. DOI: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002
14. Fisterra [Internet]: Guía clínica de La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones: el sistema GRADE. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/>
15. Zhang J, Liu B, Zheng Y, Chu T, Yang Z. Pramipexole for Chinese people with primary restless legs syndrome: a 12-week multicenter, randomized, double-blind study. *Sleep Med.* 2015;16:181-5. Doi: 10.1016/j.sleep.2014.09.015
16. Gallant H, Vo A, Seergobin KN, MacDonald PA. Pramipexole Impairs Stimulus-Response Learning in Healthy Young Adults. *Front. Neurosci.* 2016;10:374. Doi: 10.3389/fnins.2016.00374
17. Bauer A, Cassel W, Benes H, Kesper K, Rye D, Sica D, et al. Rotigotine's effect on PLM-associated blood pressure elevations in restless legs syndrome. *Neurology* 2016;86:1785-93. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002649
18. Garcia-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, Becker PM, Lankford A, Chen C, et al. Pregabalin Versus Pramipexole: Effects on Sleep Disturbance in Restless Legs Syndrome. *Sleep* 2014;37:635-43. Doi: 10.5665/sleep.3558
19. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of Pregabalin with Pramipexole for Restless Legs Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:621-31. Doi: 10.1056/NEJMoa1303646
20. Elshoff JP, Hudson J, Picchiatti DL, Ridel K, Walters AS, Doggett K, et al. Pharmacokinetics of rotigotine transdermal system in adolescents with idiopathic restless legs syndrome (Willis–Ekbom disease). *Sleep Med.* 2017;32:48-55. Doi: 10.1016/j.sleep.2016.04.012
21. Google Docs: NSAMR Systematic Review.pdf [Internet]. Available from: https://drive.google.com/file/d/0B0p3VsEOn3TcVWhibm1abHQtV28/view?usp=sharing&usp=embed_facebook
22. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.

ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de los tipos de SPI.

<p>SPI intermitente</p> <p>Presencia de síntomas leves o moderados que aparecen máximo 2 veces a la semana, empeorando la calidad de vida del paciente, y que requieren tratamiento intermitente y no farmacológico.</p>
<p>SPI crónico persistente</p> <p>Presencia de síntomas moderados - graves, que aparecen mínimo 2 veces a la semana y requieren tratamiento farmacológico diario.</p>
<p>SPI refractario</p> <p>Síndrome que no responde o tolera los tratamientos de primera línea por diversas causas: efectos adversos, eficacia incompleta, progresión y empeoramiento del <i>aumento</i>.</p>

Anexo 2. Criterios para evaluar la calidad de la evidencia de los estudios y grado de recomendación.

Sistema GRADE:	
	Experimental Observacional
- <u>Tipo de estudio:</u>	
- Ítems que <u>reducen</u> la calidad:	<ul style="list-style-type: none"> - Limitaciones en el diseño (riesgo de sesgos (de publicación, de selección, etc.)). - Consistencia de los resultados. - Ausencia de evidencia directa (siguiendo la pregunta PICO, pueden existir diferencias por edad, intervenciones parecidas pero no idénticas, comparación de resultados en diferentes plazos...). - Imprecisión: tamaño muestral poco representativo, IC grandes. - Sesgo de publicación.
- Ítems que <u>aumentan</u> la calidad:	<ul style="list-style-type: none"> - Fuerte asociación si RR>2 o <0,5 en estudios observacionales en usencia de FC. - Muy fuerte asociación si RR>5 o <0,2

	en ausencia de sesgos. - Gradiente dosis-respuesta.
Autores , otras publicaciones, participación en otros ensayos relevantes.	
Citas de los estudios seleccionados.	
Validez de las páginas y revistas dónde han sido publicado dichos estudios.	
Efectividad de los fármacos en el tiempo (3, 6 meses, 1 año).	
Efectos adversos	

Anexo 3. *Grados de recomendación.*

Recomendación fuerte: significa que existen más beneficios que riesgos para el paciente, y por lo tanto, la mayoría de los pacientes sí aceptan recibir el tratamiento que se recomienda.

Recomendación débil: significa que los beneficios son menores a los posibles daños, o se desconocen los beneficios o daños del medicamento recomendado.

Anexo 4. *Justificación de la calidad de la evidencia de los estudios incluidos.*

Todos los estudios incluidos han sido seleccionados de páginas válidas, publicados por autores significativos que han participado en otros ensayos, y citados y abalados por otros estudios.

Allen et al. [19]. El nivel de evidencia es **moderado**. **Ausencia de limitaciones en el diseño del estudio.** La selección de la muestra se realiza mediante el uso de criterios de inclusión y exclusión detallados y con puntuaciones IRLS mínimas en todos los participantes, que aumentan la calidad de evidencia. **Gradiente – dosis significativo.** Bajo riesgo de sesgo de publicación. [14,19]

García - Borreguero et al. [18]. El nivel de evidencia es **moderado**. Es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes favorecen que la muestra sea representativa de la población, **reduciendo el riesgo de sesgos**. Existe un **gradiente – dosis significativo**. El estudio ofrece resultados objetivos y subjetivos de la mejora del sueño con el pramipexole. Los resultados son estadísticamente significativos con p -value < 0.0001 para muchas de las comparaciones. La consistencia de los resultados está avalada por otros estudios. Bajo riesgo de sesgo de publicación. [14,18]

Zhang et al. [15]. El nivel de evidencia es **alto**. En este ensayo, a pesar de que la muestra es muy específica y puede no ser representativa de toda la población,

presenta una fuerte metodología y control en la asignación aleatoria del tratamiento y los pacientes, lo que mantiene un nivel de evidencia alto. **Gradiente – dosis significativo.** [14,15]

Takahashi et al. [12]. El nivel de evidencia es **moderado**. A pesar de ser un estudio retrospectivo y realizado sobre una población japonesa no representativa, la consistencia de los resultados es significativa, apoyada por otros estudios anteriores. Los criterios de elección fueron exhaustivos, al igual que la información recogida de las historias clínicas. Aún así, la fuerza de recomendación sería débil, por lo que se debe tener precaución a la hora de interpretar dichos resultados. Se necesitan ensayos aleatorizados futuros que comprueben la seguridad del pramipexole en el síndrome. [12,14].

Gallant et al. [16]. El nivel de evidencia es **alto**. No existen limitaciones en el diseño o ejecución del ensayo. La metodología del estudio es correcta y estructurada, las pruebas y medidas estandarizadas utilizadas antes y después del experimento son adecuadas. **Bajo riesgo de publicación.** La **consistencia** del estudio es **significativa** [14,16].

Bauer et al. [17] El nivel de evidencia es **alto**. No se han observado criterios que reduzcan la calidad del estudio. Los resultados son estadísticamente significativos con p-value <0.001 - < 0.0001 en la mayoría de las comparaciones [14,17].

Elshoff et al. [20]. El nivel de evidencia es **bajo**. El diseño y ejecución del estudio presenta limitaciones ya que es abierto y no controlado, lo que puede aumentar el riesgo de sesgos. El tamaño muestral es escaso y los resultados pueden ser imprecisos. Sin embargo, los resultados son estadísticamente significativos, además de que existe un gradiente – dosis importante. Presencia de evidencia directa de los resultados.

Trenkwalder et al. [11]. El nivel de evidencia es **bajo**. La metodología, el seguimiento de los participantes y la calidad de los datos obtenidos fueron de relevancia. Los **resultados son estadísticamente significativos**, siendo el IC del 95% de -2.0 (-2,5, -1.50) en la escala CGI-I. El **riesgo de sesgo** de los resultados es **moderado**, ya que algunos pacientes recibían tratamiento concomitante o no se realiza lavado de otros fármacos, por lo que los resultados finales no pueden suponerse a la rotigotina. [11,14].

Ding et al. [10]. El nivel de evidencia es **alto**. No existen limitaciones en el diseño ni ejecución del estudio. Los resultados son estadísticamente significativos con un IC del

95% de -4.80 (-5.90 a -3.70) en la puntuación media IRLS, e IC del 95% de 2.19 (1.86 a 2.58) en la media de la escala CGI-I. Los ensayos incluidos fueron de alto nivel de evidencia, lo que disminuye el riesgo de sesgos de selección. Tener en cuenta que los resultados fueron calificados mediante escalas subjetivas, esto puede asociar cierto riesgo de sesgos. [10,14]

Ferini-Strambi et al. [8]. El nivel de evidencia es **moderado**. Artículo publicado en una revista significativa. Los estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad.

Anexo 5. Resumen de ensayos incluidos en el estudio.

Ensayo	Participantes	Intervención	Resultados
<p>Allen et al. [19] (2014)</p> <p><i>Ensayo aleatorizado controlado con placebo y doble ciego</i></p>	<p>N = 537 (excluidos los pacientes tratados con pregabalina);</p>	<p>Duración del tratamiento: 52 semanas.</p> <p>Grupo PBO, grupo PPX 0,25 mg y grupo PPX 0.5 mg.</p> <p>Durante las primeras 12 semanas, n = 179 recibieron placebo, después se les asignó un tratamiento.</p>	<p>Se utilizaron dos escalas (IRLS y CGI-I) que analizan de manera subjetiva: 1.) la gravedad de los síntomas y su variación; y 2.) la mejora de los síntomas. Se evaluó también el riesgo e ideación suicida.</p> <p>El tratamiento con PPX mejoró el dolor en las extremidades, la calidad subjetiva del sueño y la calidad de vida. Redujo la latencia del sueño.</p> <ul style="list-style-type: none"> - EA del PPX: <i>Dolor de cabeza > náuseas > fatiga > nasofaringitis > mareos > somnolencia > ideación suicida > aumento de peso.</i> - Los EA están relacionados con el incremento de la dosis de PPX. La SEVERIDAD de los EA es mayor entre la 0^o - 12^o semana. - Los síntomas MEJORAN con el tiempo (máx. 52 semanas). - La PGB tiene menores tasas de aumento que el PPX 0.5 mg, pero misma eficacia.
	<p>Dosis PPX 0.25mg/24h: N = 178; edad media 56</p>	<p>Dosis PPX 0,25 mg/ 24 h</p>	<p>A las 12 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de reducción significativa de la puntuación IRLS de

	± 12.8; mujeres 108 (60.7); duración de los síntomas iniciales de 4.0 años. Puntuación IRLS inicial 22.4 ± 5.4.		14.6 ± 7.3; 95% IC -0.6 (-2.0 a 0.7) ; <i>p</i> 0.36. - CGI-I: respuesta positiva en 86 pac. (51.2); ligera o ausencia de respuesta en 82 pac. (48.8). A las 40 semanas: Aumento en 1 paciente . A las 52 semanas: - CGI-I: 57.1%. - Aumento iatrogénico en 11 pacientes .
	Dosis PPX 0,5 mg/ 24h: N = 180; edad media de 54,2 ± 13,5; mujeres 99 (55.0); duración de los síntomas iniciales de 4,9 años; puntuación IRLS inicial 22.1 ± 5.2.	Dosis PPX 0,5 mg/ 24 hr	A las 12 semanas: - Puntuación IRLS se redujo significativamente; 12.0 ± 7.5; 95% IC -3.2 (-4.5 a -1.9) ; <i>p</i> <0.001 - CGI-I: “mucho mejor”. Respuesta positiva en 111 (62.7), ligera o no respuesta en 66 (37.3). A las 40 semanas: Aumento en 2 pacientes . A las 52 semanas: - CGI-I: 68.2% - Aumento iatrogénico en 16 pacientes .
García-Borreguero et al. [18] (2014) <i>Ensayo</i>	N = 148 (se excluyen los pacientes que reciben tratamiento con pregabalina); rango de edad entre 50,3 y 57,4; género masculino 36%;	Duración total de 12 semanas. Ensayo dividido en 6 periodos de tratamiento, divididos a su vez en 3 secuencias de tratamiento, de	Análisis objetivo de los síntomas en SPI mediante polisomnografía al final de cada periodo de intervención. PPX redujo el número de despertares durante la PLM, e igualmente mejoró la calidad y el mantenimiento del sueño (aunque la PGB es mejor que el PPX en cuanto a la mejora del sueño). <i>P-value</i> <0.0001. Mayor mejora de la puntuación media IRLS, y de la calidad de vida

<p><i>aleatorizado controlado con placebo y doble ciego</i></p>	<p>duración de los síntomas entre 2 y 12 años; criterios WASO</p>	<p>duración de 4 semanas. Dosis: PGB: 300mg/día, PPX: 0,5 mg/día, PBO.</p>	<p>(RLS-QoI, RLS-NDI) con PPX que con PBO. <i>P-value</i> <0.05 EA a corto plazo, son mayores con la PGB que con el PPX (mareos, somnolencia), sin embargo, EA a largo plazo, son mayores para el PPX (aumento iatrogénico). Descenso del índice de excitabilidad de los movimientos periódicos de las extremidades (PLMAI).</p>
<p>Zhang et al. [15] (2015) <i>Ensayo aleatorizado controlado con placebo y doble ciego</i></p>	<p>Población china, n = 204. Grupo PPX: n= 102; edad media de 53,6 (DE 12.9); mujeres 67 (65.7%); duración de los síntomas de 1,62 (DE 0.7) años; puntuación IRLS al inicio fue de 24,7 (DE 5.5). Grupo PBO: edad media 52,9 (13.1); mujeres 63 (61.8%); duración de los síntomas 1,59 (0.6) años; puntuación IRLS al inicio fue de 24,5 (5.1).</p>	<p>Duración de 12 semanas Dosis de PPX de entre 0,25mg hasta 0,75mg, (3 hr antes de acostarse).</p>	<p>Buena tolerancia del PPX. Todas las dosis fueron efectivas. A la semana 12: <ul style="list-style-type: none"> - La puntuación IRLS se redujo significativamente para el PPX: 10.1 (DE 8.7), <i>p</i><0.01. - Escala CGI-I: en 63 pacientes (61.8%) fue de “mucho mejor”, <i>p</i><0.01. Seguimiento 1º mes: <ul style="list-style-type: none"> - Ligero aumento de la puntuación IRLS: 11.8 (DE 9.1), <i>p</i><0.01. - Escala CGI-I: en 52 pacientes (51.0%) fue de “mucho mejor”, <i>p</i><0.01. La frecuencia global de efectos adversos es del 60.8%(n=60) en pacientes con pramipexole, siendo en el 52% (n=53) de intensidad leve y en un 36.3% (n=37) de intensidad moderada. Estos son <i>dolor de cabeza > náuseas > insomnio > mareo > fatiga.</i></p>

<p>Takahashi et al. [12] (2017) <i>Análisis observacional retrospectivo</i></p>	<p>Población japonesa. n = 231; edad media de 60.6 ± 14.9; mujeres 59.3%; duración de los síntomas de 48.5 ± 26.4 meses; puntuación IRLS al inicio fue de 24.0 ± 6.3.</p>	<p>Duración media de la intervención de 46 meses. Dosis indefinida. - Inicial: 0.125 mg/24h.</p>	<p>Resultados de la curva ROC, se establecen 2 dosis de PPX de corte en relación con el tiempo, a partir de las cuales aparece un aumento iatrogénico, siendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis PPX de 0.375 mg/24h + Duración < 46 meses. <ul style="list-style-type: none"> o Pacientes más vulnerables desarrollan aumentos con dosis más bajas en menor tiempo. - Dosis PPX de 0.5 mg/24h + Duración ≥ 46 meses. <p>Reporte del aumento con la escala de Gravedad del Aumento (ASRS). Dosis aumentada o reducida, en casos de aumento. Aumento TOTAL del 9.1%, resultados similares a las razas caucásicas. No ha sido concluyente tras el estudio si la tasa de aumento sólo se debe a un incremento de la dosis de AD o intervienen además otros factores. Sin embargo, sí que se ha demostrado que la dosis diaria de PPX es un factor importante para que haya un aumento de la tasa, se apoya mantener dosis bajas de PPX durante todo el tratamiento.</p>
<p>Gallant et al. [16] (2016) <i>Ensayo clínico aleatorizado, controlado,</i></p>	<p>Grupo PPX: Edad media de 20,80 años; sexo femenino n=12.</p>	<p>Duración de la intervención 3 horas. Intervención grupo PPX – grupo PBO.</p>	<p>Estudia si existe afectación en el rendimiento del aprendizaje como consecuencia del tratamiento con PPX. Se utilizan imágenes abstractas como estímulos. Deterioro cognitivo evaluado mediante: Evaluación Cognitiva de Montreal, Ansiedad de Beck, Depresión de Beck, Prueba Nacional de Lectura para Adultos. [16] Se evaluaron los efectos fisiológicos y el estado de alerta.</p>

<p><i>doble ciego con placebo.</i></p>	<p>Grupo PBO: Edad media de 20.50 años, sexo femenino n=12.</p>	<p>Dosis de PPX de 0,5 mg/24 hr.</p>	<p>Se encuentra que el aprendizaje de estímulo-respuesta se vio significativamente afectado en los participantes con PPX, frente al grupo PBO.</p> <p>Puntuación más baja en tareas de aprendizaje en el grupo de PPX. Hubo aprendizaje, pero el rendimiento fue menor. ¿Por qué?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se descarta que sean por causas étnicas, demográficas o cognitivas, ya que no se encontraron diferencias con el grupo PBO. - No hubo alteraciones fisiológicas (FC, PAS, PAD) significativas entre ambos grupos, por lo que se descarta que el empeoramiento del aprendizaje se deba a estas. - El estado de alerta disminuyó en ambos grupo, aunque fue mayor para el grupo de PPX, debido al efecto sedante. Se interpreta que la reducción del aprendizaje no se debe solamente a la reducción del estado de alerta por el PPX.
<p>Bauer et al. [17] (2016) <i>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego,</i></p>	<p>n = 80 Grupo RTG: n=40; edad media de 57.8 ± 11.2; mujeres 25 (63%);</p>	<p>Duración de la intervención de 4 semanas. Intervención con RTG. Dosis de RTG de 1 mg – 3 mg/ 24 hr.</p>	<p>La RTG demostró una reducción en las elevaciones de PAS nocturna asociada a <i>movimientos periódicos de las extremidades (PLM)</i> en pacientes diagnosticados de SPI.</p> <p>Resultados con RTG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puntuación IRLS: Reduce la gravedad de los síntomas del SP; 95% IC de - 6.53 (-10.25 a -2.8); $p = 0.0009$.

<p><i>controlado con placebo</i></p>	<p>duración de los síntomas de 9.6 años; puntuación IRLS al inicio fue de 27.1</p> <p>Grupo PBO: n=40; edad media 57.4 ± 9.1; mujeres 26 (65%); duración de los síntomas 8.4 años; puntuación IRLS al inicio fue de 26.6.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - RLS - QoL: cuestionario donde se evalúa la calidad de vida del paciente. Existe una mejora de la calidad de vida del paciente, 95% IC - 6.32 (-11.90 a -0.73), $p = 0.0273$. - Polisomnografía: Se objetiva una reducción de la PAS nocturna asociada a PLM ($p = 0.0028$); y de la PAD nocturna ($p = 0.0146$). - De igual forma, la RTG redujo el índice movimientos periódicos (PLMI) $p < 0.0001$, y el índice de despertar del sueño (PLMSAI) $p = 0.0047$. - EA: intensidad leve - moderada. <i>Nauseas > dolor de cabeza > nasofaringitis > fatiga > prurito > somnolencia.</i> - Un EA grave: dermatitis alérgica.
<p>Elshoff et al. [20] (2017) <i>Estudio multicéntrico, abierto, no controlado.</i></p>	<p>Población caucásica y afroamericano; n = 24, edad comprendida entre 13 y 18 años inclusive; sexo femenino 15 (62.5%); duración de los síntomas desde el inicio de 3.85 años (0.2 a 13.3); puntuación inicial IRLS 24.8 (4.7); CGI-I</p>	<p>Duración del tratamiento 4 semanas</p> <p>Intervención con RTG.</p>	<p>Estudio de la farmacocinética y metabolismo de la RTG en adolescentes, similar al de los adultos.</p> <p>EA relacionados con la RTG:</p> <p><i>Nauseas > reacciones en el sitio de aplicación (reacciones más frecuentes también en adultos) > vómitos > dolor de cabeza > nasofaringitis > mareos > aumento de bilirrubina en sangre (intensidad leve).</i></p> <p>Ausencia de cambios menstruales/sexuales, en el ECG, signos vitales y exploración física.</p> <p>Con todas las dosis, mejora de los ítems de RLS-6 y e, la escala CGI-I,</p>

	inicial de 4.4 (0.6); PLMI medio inicial de 12.8 (9.0).		paso de los síntomas a “mucho mejor” desde el inicio.
		1º semana: 0,5 mg/ 24 h	Puntuación IRLS: -3.1 (5.1); $p = 0.007$ CGI-I: -0.5 (1.1) PLMI medio: -1.1 (10.0) CL/f: 676.86 (IC 95%: 408.50 – 1121.51)
		2º semana: 1 mg/ 24 h	Puntuación IRLS: -6.6 (4.8); $p < 0.001$ CGI-I: -1.1 (1.1) PLMI medio: - 5.4 (8.6) CL/f: 671.72 (IC 95%: 459.11 – 982.80)
		3º semana: 2 mg/ 24 h	Puntuación IRLS: -9.7 (4.8); $p < 0.001$ CGI-I: -1.4 (0.9) PLMI medio: - 4.0 (9.3) CL/f: 937.56 (IC 95%: 658.50 – 1334.89)
		4º semana: 3 mg/ 24 h	Puntuación IRLS: -12.0 (7.5); $p < 0.001$ CGI-I: -2.2 (1.3) PLMI medio: - 4.9 (8.3) CL/f: 1088.77 (IC 95%: 723.47 – 1638.53)
Trenkwalder et al. [11] (2017) Estudio	n = 99; edad media 64.2 ± 11.1; sexo femenino 68 (68.7); duración de los síntomas de 5.8 (0 –	Duración de 13 meses. Pacientes en tratamiento con AD orales cambian a RTG.	Completaron el estudio 43 pacientes con SPI grave. Pacientes con altas tasas de aumento con AD orales cambian a parche de RTG con una considerable mejoría de la clínica y reducción de las tasas de aumento.

<p><i>observacional</i></p>	<p>22.8) años; puntuación de IRLS al inicio fue de 29.2 ± 5.4; puntuación CGI-I inicial (1-7) de 5.2 ± 0.7 n = 57 recibieron tratamiento concomitante para el SPI.</p>	<p>Dosis RTG de 1 mg para 11 pacientes (25.6%). Dosis RTG de 2 mg para 18 pacientes (42%) Dosis RTG de 3 mg para 12 pacientes (28%).</p>	<p>Final de la intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CGI-I: 37/43 mejoran una categoría en la escala y 27/43 mejoran en dos o más categorías. - RLS-6: mejora de las puntuaciones de todos los ítems. - IRLS: reducción de la puntuación a 14.3 ± 9.2 (7 meses) y 16.6 ± 9.7 en la última visita. - ASRA = 0, indica que “no hay empeoramiento o presencia de aumento” de los síntomas desde el inicio de la intervención con RTG hasta 13 meses después. <p>RTG capaz de revertir el aumento causado por otros AD orales. EA: <i>reacciones cutáneas (eritema, ASR, prurito) en el lugar de aplicación del parche > náuseas > fatiga > dolor de cabeza.</i> Provocaron la suspensión del tratamiento en 26 pacientes. En algunos pacientes al recibir terapia concomitante, los EA no se atribuyen en su totalidad a la RTG. 9 pacientes sufrieron EA graves de los cuales 2 se relacionaron con el tratamiento: <i>depresión, cambios de personalidad, irritabilidad y urgencia miccional.</i></p>
-----------------------------	---	--	--

<p>Ding et al. [10] (2015) <i>Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.</i></p>	<p>Consta de seis ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo Edad media de entre 50 y 60 años; sexo femenino entre 47 - 84%; participantes caucásicos y asiáticos.</p>	<p>Duración de la intervención variable, depende del estudio: 1, 6, 8, 14 y 24 semanas. Intervención con RTG y PBO. Dosis de entre 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4,5 mg/ 24 hr.</p>	<p>Mejora significativa de la clínica y calidad de vida con RTG.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puntuación IRLS: la puntuación media mejoró significativamente; 95% IC de -4.80 (-5.90 a -3.70) - Escala CGI-I: Odd Ratio = 2.19; 95% IC de 2.19 (1.86 a 2.58). <p>Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis de 0,5 mg y 1 mg/ 24h no ofrecieron resultados significativos en comparación con el PBO. - Dosis de 4 mg/ 24h ofrecieron una mejora de la clínica más escasa y menor disminución de la puntuación IRLS en comparación con dosis de 3mg/ 24h. - Relación directa entre dosis – respuesta durante todo el tratamiento con dosis entre 1 mg – 3 mg/ 24h. <p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Reacción en el sitio de acción > mareos > dolor de cabeza > náuseas > fatiga > prurito de intensidad leve – moderada.</i> - Hubo algunos EA graves en ambos grupos, por lo que no se sabe si estaban relacionados directamente con la RTG. - Baja tasa de abandonos por EA. - Se ha relacionado un aumento de los EA con el aumento de la dosis de RTG. <p>RTG por vía transdérmica provoca EA más leves que el PPX por vía oral.</p>
--	--	--	---

Ferini-Strambi et al. [8] (2016) <i>Revisión sistemática de ensayos publicados</i>	Resumen de los ensayos más relevantes de la revisión:			
	Ensayos incluidos	Respondedores de IRLS (%)	Reducción media total de IRLS (media)	Aumento de la clínica
	Ensayo 1 (1 año)	50%	-17,4 ± 9,9	5 pacientes sufrieron aumento; 3 pacientes con 3mg/día, 1 con 1mg/día y 1 con 2 mg/día.
	Ensayo 2 (2 años)	30%	-17,2 ± 9,2	
	Ensayo 3 (5 años)	67%	-18,7 ± 9,5	39 pacientes. 15 pacientes con dosis entre 1 – 3 mg/día y 24 pacientes con 4 mg/día (no aprobado). Existe un aumento, pero relacionado con la duración de la intervención, es bajo.

<p>De interés tres estudios que evalúan la eficacia del parche de rotigotina en un plazo entre 1 y 5 años.</p> <ul style="list-style-type: none">- Características → N = 200 – 300 pacientes, edad media de 58.0 ± 10.0 años.- Resultados: *respondedores: pacientes que mejoran al menos un 50% en la puntuación total de IRLS. <p>EA comunes de intensidad leve-moderada: reacción en el sitio de aplicación > náuseas > vómitos > nasofaringitis > dolor de cabeza > somnolencia > mareos > fatiga > prurito. Rápida resolución de EA.</p> <p>En el estudio de 5 años, las reacciones cutáneas fueron tolerándose y reduciéndose sin necesidad de bajar dosis con el curso del tiempo, siendo del 37% en el 1º año, 17% en el 2º año, 14% en el 3º año, y 5% en el 5º año.</p>
--

Tabla X. Resultados de los estudios seleccionados. Abreviaturas: SPI, síndrome de piernas inquietas; DE, Desviación Estándar; AD, agonistas dopaminérgicos; PPX, pramipexole; PBO, placebo; RTG, rotigotina; PGB, pregabalina; EA, efectos adversos; IRLS, Escala Internacional de Calificación del Grupo de Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas; CGI-I, Escala de Impresión Global Clínica de Mejora; RLS-QoL, Escala de Calidad de Vida Específica del SPI; RLS-NDI, cuestionario RLS-Next Day Impact; RLS-6, Escala de Calidad de Vida; PML, movimientos periódicos de las extremidades; PLMI, índice de movimiento periódico de las extremidades; PLMAI, Índice de Activación de PLM; CL/f, aclaramiento corporal total de la rotigotina no conjugada; PSG, polisomnografía; WASO, tiempo en vigilia después de haber iniciado el sueño; ASRS, escala de Gravedad del Aumento; FC, frecuencia cardíaca; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.

EN EL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS, ¿ES MÁS EFECTIVA LA ROTIGOTINA EN COMPARACIÓN CON EL PRAMIPEXOLE? UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA



AUTORA: CARMEN BEATRIZ BULNES LABRADOR
TUTOR: DR. DANIEL ARAUZO PALACIOS. COTUTOR: DRA. ELISA IBAÑES JALÓN. UNIDAD DOCENTE DE MEDICINA DE FAMILIA. FACULTAD DE MEDICINA DE VALLADOLID

HIPÓTESIS

La rotigotina, que aparentemente es el fármaco más utilizado a día de hoy, ¿sería superior al pramipexole en el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas?

INTRODUCCIÓN

El síndrome de piernas inquietas es un trastorno neurológico sensitivo – motor crónico que se relaciona con el sueño caracterizado por la necesidad de mover las extremidades inferiores para aliviar los síntomas, sobre todo por las noches. Tiene una prevalencia del 10% en la población, siendo más frecuente en el sexo femenino y en pacientes de edad avanzada. Con el paso de los años, las terapias han ido evolucionando, siendo el tratamiento de primera línea los agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, aún se desconoce qué fármaco es mejor para tratar el SPI a largo plazo debido a la pérdida de eficacia progresiva de estos, y al empeoramiento de los síntomas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una revisión sistemática que utiliza la metodología Basada en la Evidencia.

1º. Pregunta PICO*: En nuestra revisión la pregunta sería:

- **P:** Paciente diagnosticado de síndrome de piernas inquietas;
- **I:** tratado con pramipexole;
- **C:** comparación con tratamiento de rotigotina;
- **O:** mayor efectividad de la rotigotina frente al pramipexole.

2º. Estrategia de búsqueda: Se realiza la búsqueda bibliográfica en 3 bases de datos, PubMed, Cochrane y Scopus publicada en los últimos 10 años.

Palabras clave: *Síndrome de piernas inquietas, Enfermedad de Willis – Ekbohm, Willis – Ekbohm disease, WED, anxietas tibarium, restless legs syndrome, RLS, Mirapexin, Pramipexol, Mirapex, Rotigotina, Neupro, Rotigotine.*

NIVEL DE EVIDENCIA	ESTUDIOS	DISEÑO DEL ESTUDIO	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Alto	Zhang et al.	Ensayo clínico	Fuerte
	Gallant et al.	Ensayo clínico	Fuerte
	Bauer et al.	Ensayo clínico	Fuerte
	Ding et al.	Metanálisis de ensayos clínicos	Fuerte
Moderado	García Borreguero et al.	Ensayo clínico	Fuerte
	Allen et al.	Ensayo clínico	Fuerte
	Takahashi et al.	Estudio observacional retrospectivo	Débil
	Ferini – Strambi et al.	Revisión sistemática de ensayos clínicos	Fuerte
Bajo	Elshoff et al.	Estudio multicéntrico, abierto, no controlado	Débil
	Trenkwalder et al.	Estudio observacional retrospectivo	Débil
Muy bajo	-	-	-

CONCLUSIONES

Tras esta revisión, concluimos que no se confirman diferencias en la efectividad y tolerancia del tratamiento entre ambos sexos con ninguno de los agonistas dopaminérgicos. La efectividad y tolerancia del parche de rotigotina en pacientes en edad pediátrica es aceptable, siendo una posible opción de tratamiento. Existen menores tasas del fenómeno de aumento y posibilidad de reversión de este, con el uso del parche de rotigotina frente al pramipexole en el tratamiento del SPI a largo plazo. Los efectos adversos son de intensidad leve – moderada tolerables, con ambos fármacos. La vía de administración de la rotigotina favorece un mejor control de los síntomas y un mantenimiento continuo de la dosis durante el día.

OBJETIVOS

Objetivo principal: Revisión de los dos tratamientos más utilizados en el síndrome de piernas inquietas, la rotigotina y el pramipexole.

Objetivos secundarios:

- Comparar los tratamientos más relevantes y determinar si uno de los dos fármacos es superior sobre el otro.
- Efectividad del tratamiento y efectos adversos en diferentes rangos de edad y entre sexos.
- Efectividad de uno y otro en un periodo de tiempo determinado.

RESULTADOS

ENSAYOS	n	FÁRMACO Y DOSIS	DURACIÓN	EFICACIA SPI	EFFECTOS ADVERSOS	AUMENTO IATROGÉNICO
Allen et al. (2014)	537	PPX 0,25 y 0,5 mg/24h	52 sem	Mejora	Si (tipicos)	Significativo
García-Borreguero et al. (2014)	148	PPX 0,5 mg/ 24h + PGB 300 mg/24h + PBO	12 sem	Mejora	Si (tipicos)	-
Zhang et al. (2015)	204	PPX 0,25 – 0,75 mg/24h	15 sem	Mejora	Si (tipicos)	Ligeramente aumentado
Takahashi et al. (2017)	231	PPX 0,375 mg/24h PPX 0,5 mg/24h	<46 meses >46 meses	Mejora	Si (tipicos)	Significativo
Gallant et al. (2016)	40	PPX 0,5 mg/24h + PBO	1 dia	Mejora	Si (alteraciones cognitivas)	-
Bauer et al. (2016)	81	RTG 1 – 3 mg/ 24h	4 sem	Mejora	Si	No
Elshoff et al. (2017)	24	RTG 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg/ 24h.	4 sem	Mejora	Si	No
Trenkwalder et al. (2017)	99	RTG 1 mg, 2 mg, 3 mg/ 24h	13 meses	Mejora	Si (tipicos)	Ligeramente aumentado
Ding et al. (2015)	1681	RTG 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4,5 mg/ 24h + PBO	1, 6, 8, 14, 24 sem	Mejora	Si (tipicos)	No (Reducido)
Ferini-Strambi et al. (2016)	200 - 300	RTG 1 mg – 3 mg/24h	1, 2, 5 años	Mejora	Si (tipicos)	Ligeramente aumentado

EFFECTOS ADVERSOS	MUY FRECUENTES	FRECUENTES	MENOS FRECUENTES	INFRECUENTES
Pramipexole	Dolor de cabeza	Fatiga	Vómitos y diarrea	Artralgia
	Nauseas	Mareos	Infecciones	Dolor de espalda
		Somnolencia	Ganancia de peso	Trastornos psiquiátricos
		Nasofaringitis	Hipotensión	Alteración del control de impulsos
Rotigotina	Reacción en el sitio de aplicación (Eritema)	Fatiga	Insomnio	Edema periférico
	Nauseas	Mareo	Boca seca	Hiperhidrosis
		Prurito	Aumento	Vértigo
	Dolor de cabeza		Hipotensión	Alteración del control de impulsos

BIBLIOGRAFÍA

Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.
Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. Cir Esp. 1 de febrero de 2014;92(2):82-8.
Fisterra [Internet]. Guía clínica de La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones: el sistema GRADE.