

Rev Soc Esp Dolor  
2017; 24(3): 153-154

## Opioides para el síndrome de piernas inquietas

DOI: 10/20986/resed.2016.3489/2016

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Sr. Director:

El síndrome de piernas inquietas (SPI), también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom, es un trastorno neurológico sensitivo-motor frecuente. Se caracteriza por la presencia de sensaciones desagradables en las piernas, que se describen como ardor, picor o cosquilleo, que ocurren típicamente por la noche. Los síntomas también pueden involucrar a los brazos y otras partes del cuerpo (20 %) de los pacientes, en su mayoría en el contexto de condiciones severas (1). El diagnóstico se basa en criterios clínicos (2).

La prevalencia del SPI en la población general es de aproximadamente 5-10 %. Alrededor del 2-3 % de la población general padece síntomas clínicamente significativos (que se producen al menos dos veces por semana y que son referidos como moderados-severos) (3). Se ha observado que la prevalencia aumenta con la edad y es mayor en las mujeres que en los hombres (4). El SPI clínicamente tiene un impacto negativo sustancial en el sueño, la calidad de vida y la salud (3). Los pacientes con SPI se quejan de perturbación del sueño, insomnio y somnolencia durante el día. Además, tienen mayor riesgo de ansiedad y depresión en comparación con la población general (5).

Según la etiología, el SPI se pueden clasificar en primario (idiopático) y secundario. El SPI primario (alrededor 70-80 % de los casos de SPI) tiene un inicio más temprano, un desarrollo más lento y un fuerte vínculo familiar. Las causas secundarias del SPI incluyen la deficiencia de hierro, insuficiencia renal, neuropatía periférica, diabetes, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, embarazo y medicamentos que pueden inducir el SPI (por ejemplo, los neurolépticos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-ISRS o litio) (1). Las formas sintomáticas del SPI pueden mejorar o desaparecer tratando el trastorno subyacente.

La patogenia exacta del SPI es aún desconocida, pero se piensa que la modulación dopaminérgica disfuncional de la excitabilidad neuronal es el principal mecanismo fisiopatológico subyacente del SPI, como lo sugiere la respuesta positiva a agentes dopaminérgicos (6). Sin embargo, cada vez hay más pruebas que han puesto de manifiesto que la interacción con otros sistemas de transmisión, tales como los opioides y el sistema GABAérgico, así como la carencia de hierro, es crucial para las manifestaciones de los síntomas del SPI (1).

No todos los pacientes con SPI necesitan tratamiento farmacológico. Para los pacientes con síntomas intermitentes y leves, las medidas no farmacológicas son a menudo

suficientes. Este enfoque consiste en la higiene del sueño, terapia del comportamiento, así como la eliminación de sustancias que pueden exacerbar los síntomas del SPI como la cafeína, la nicotina, el alcohol y ciertos medicamentos (por ejemplo, los neurolépticos, ISRS, litio) (7).

La terapia farmacológica debe limitarse a los pacientes que sufren síntomas clínicamente relevantes. Las formas de SPI crónico deben ser tratadas, ya sea con un agonista dopaminérgico no ergótico (pramipexol, ropinirol y rotigotina) o un ligando  $\alpha$ -2- $\delta$  de los canales de calcio (gabapentina, gabapentina enacarbil, y pregabalina) (8).

Los agonistas dopaminérgicos representan el tratamiento más común para los síntomas del SPI. El uso de los ligandos  $\alpha$ -2- $\delta$  de los canales de calcio debe ser considerado, por lo menos, para el tratamiento inicial de los pacientes con SPI con insomnio comórbido, ansiedad o dolor (9). El tratamiento del SPI debe ser individualizado para cada paciente. En los casos de SPI refractarios, deben considerarse los tratamientos combinados. Como segundo agente se puede incluir un agonista dopaminérgico para los pacientes tratados con un ligando  $\alpha$ -2- $\delta$  o viceversa, o un opioide (10). Los opioides, como monoterapia o tratamiento complementario, deben ser considerados cuando los regímenes alternativos satisfactorios no están disponibles y la severidad de los síntomas lo justifica.

Durante muchos años, los opioides se han utilizado como tratamiento de segunda línea fuera de indicación para el tratamiento del SPI con sintomatología grave sin respuesta a los tratamientos de primera línea.

La Cochrane acaba de publicar una revisión que ha evaluado los efectos de los opioides en comparación con el placebo en el tratamiento del SPI en adultos. Se realizaron búsquedas en el Registro Central de la Cochrane de ensayos controlados, CENTRAL 2016, número 4 y en MEDLINE, EMBASE y LILACS hasta abril de 2016, utilizando una estrategia de búsqueda para identificar ensayos clínicos controlados aleatorios con opioides en adultos con SPI idiopático. Se verificaron las referencias de cada estudio y se estableció comunicación personal con otros autores para identificar estudios adicionales. Se consideraron las publicaciones en todos los idiomas. Dos revisores, de forma independiente, seleccionaron los artículos, extrajeron los datos en un formulario estándar y evaluaron el riesgo de sesgo. Si era necesario, se discutían las discrepancias con un tercer investigador para resolver cualquier duda (11).

Se incluyó un ensayo clínico aleatorizado (n = 304 aleatorizados; 204 completaron el estudio; 276 analizados) que evaluó un opioide (oxicodona-naloxona-OXN de liberación prolongada-LP) *versus* placebo. Después de 12 semanas, los síntomas del SPI habían mejorado más en el grupo de OXN que en el grupo placebo (usando la Escala Internacional del SPI [IRLS: MD -7,0; IC del 95 % -9,69 a -4,31] y el cuestionario de Impresión Clínica Global [CGI: MD -1,11; IC del 95

%; -1,49 a -0,73]). Más pacientes en el grupo de OXN que en el grupo placebo fueron respondieron al fármaco (utilizando el IRLS: RR 1,82; IC del 95 %: 1,37 a la 2,42 y el CGI: RR 1,92; IC del 95 % 1,49 a 2,48). La proporción de remitentes fue mayor en el grupo de OXN que en el grupo placebo (usando el IRLS: RR 2,14; IC del 95 %: 1,45 a la 3,16). La calidad de vida también mejoró más en el grupo de OXN que en el grupo placebo (MD -0,73; IC del 95 %: -1,1 a -0,36). La calidad del sueño mejoró más en el grupo de OXN medida por la adecuación del sueño (MD -0,74; IC del 95 %: -1,15 a -0,33), y la cantidad de sueño (MD 0,89; IC del 95 %: 0,52 a 1,26). No hubo diferencias entre los grupos para la somnolencia diurna, problemas para mantenerse despierto durante el día o siestas durante el día. Más eventos adversos fueron reportados en el grupo de OXN (RR 1,22; IC del 95 %: 1,07 a 1,39). Los principales eventos adversos fueron problemas gastrointestinales, fatiga y dolor de cabeza (11,12).

Este estudio fue multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo durante 12 semanas y 40 semanas de fase de extensión abierta realizado en 55 sitios en Austria, Alemania, España y Suecia. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) a placebo u OXN LP. La dosis empleada fue 5 mg oxycodona y 2,5 mg de naloxona, dos veces al día, que podría ser aumentada por el investigador hasta un máximo de oxycodona 40 mg, 20 mg de naloxona, dos veces por día; en la fase de extensión, todos los pacientes comenzaron con 5 mg oxycodona-2,5 mg de naloxona, dos veces al día, que fue aumentaba hasta un máximo de oxycodona 40 mg, 20 mg de naloxona, dos veces por día (12).

Según los autores de esta revisión, los opioides parecen ser eficaces para el tratamiento de los síntomas del SPI, pero no hay datos definitivos en relación con el importante problema de la seguridad. Esta conclusión se basa en un único estudio con un alto índice de abandono (pruebas de calidad moderada) (11).

En el año 2015, Targin<sup>®</sup>, una combinación fija de OXN LP, ha recibido la aprobación por la Comisión Europea como tratamiento sintomático de segunda línea para pacientes con SPI idiopático con síntomas intensos-muy intensos, tras el fracaso de la terapia dopaminérgica (13).

Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar si la OXN LP es igualmente eficaz como tratamiento de primera línea. Por otra parte, se necesitan estudios comparativos a largo plazo entre opioides, fármacos dopaminérgicos y los ligando  $\alpha$ -2- $\delta$  (14).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

A. Alcántara Montero y A. González Curado  
*Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz*

### BIBLIOGRAFÍA

1. Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010;6(6):337-46. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.55
2. International Restless Legs Study Group. IRLSSG diagnostic criteria for RLS. 2012 (consultado el 9 de julio de 2016). Disponible en: <http://irlssg.org/diagnostic-criteria/>
3. Allen RP, Picchietti DL, García-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, 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. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.03.025
4. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16(4):283-95. DOI: 10.1016/j.smrv.2011.05.002
5. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1286-92. DOI: 10.1001/archinte.165.11.1286
6. Hening W. The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: Diagnosis, assessment, and characterization. *Clin Neurophysiol* 2004;115(9):1965-74.
7. Buchfuhrer MJ. Strategies for the treatment of restless legs syndrome. *Neurotherapeutics* 2012;9(4):776-90. DOI: 10.1007/s13311-012-0139-4
8. García-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: A combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;21:1-11. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.01.017
9. García-Borreguero D, Kohlen 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(7):675-84. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.05.016
10. Ferini-Strambi L, Marelli S. Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(8):1127-38. DOI: 10.1517/14656566.2014.908850
11. de Oliveira CO, Carvalho LB, Carlos K, Conti C, de Oliveira MM, Prado LB, et al. Opioids for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(6):CD006941.
12. Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, García-Borreguero D, Högl B, Hopp M, et al. 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70239-4
13. Mundipharma receives positive European Commission decision on Targin<sup>®</sup> (oxycodone/naloxone) for the treatment of Restless Legs Syndrome (consultado el 9 de julio de 2016). Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141222130247/anx\\_130247\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141222130247/anx_130247_es.pdf)
14. Biase S, Merlino G, Valente M, Gigli GL. Opioids in the treatment of restless legs syndrome: Pharmacological and clinical aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(9):1035-45. DOI: 10.1080/17425255.2016.1198320