

Las «piernas inquietas»: ¿síntoma, enfermedad o síndrome? Consideraciones personales sobre la etiopatogenia, la clínica y las posibilidades terapéuticas (*)

A. M. RASO y P. LEVIS

**II Cattedra di Clinica Chirurgica Generale e di Terapia Chirurgica dell'Università.
Torino (Italia).**

Con el nombre de «Anxietas Tibiarum» (39), inquietud muscular (6) o, más recientemente, «Restless legs syndrome» (7, 9, 10, 11, 19, 22, 26, 38) se describe una patología caracterizada por la aparición, en sujetos de edad adulta y de preferencia en el sexo femenino, de trastornos en los miembros inferiores, descritos por los pacientes de variada manera: sensación de cutis anserina o «piel de gallina», hormigueos bajo la piel, inquietud en las piernas, calambres, quemazón y dolores en los huesos. Tales manifestaciones, por lo común ausentes durante el día, se producen al completo por la noche, obligando al enfermo a levantarse y a efectuar ejercicios musculares, con lo que la sintomatología disminuye o desaparece. La negatividad de los exámenes clínicos e instrumentales tanto neurológicos como ortopédicos, vasculares y de Laboratorio, así como la falta de una clara etiología, hacen sospechar que no se trata de un síndrome o de una enfermedad sino de un síntoma que hasta ahora se ha estudiado de forma superficial, por lo que no se ha llegado a conclusiones definitivas.

La sintomatología, que parece afectar al 5 % de las personas (13, 17, 18, 26), se ha relacionado con la anemia, en especial ferropénica, presente en el 25 % de los casos (17, 27); al tercer trimestre de embarazo (11 %), con desaparición de los síntomas tras la gestación (26); al uso constante de barbitúricos (7, 37); la poliomielitis (7); la avitamnosis en particular por neoplasias (5); la diabetes (3, 5, 12); la larga exposición al frío (7); al efecto de algunas medicinas (prometazina); condiciones psíquicas, como la ansiedad, la depresión, la histeria (10); la gastrectomía (2, 3, 19); la uremia (3, 5, 15); la patología pulmonar crónica (7, 36); las intoxicaciones o procesos de autointoxicación (22); la patología cerebro medular y el Parkinson (22, 37); la hemodiálisis por insuficiencia renal (20); la prostatitis crónica inespecífica y el déficit de testosterona (38); la estasis venosa (33); la hipoglucemias por hiperinsulinismo (35); la hipovolemia (14) y las anomalías de la cronaxia muscular (23).

La cantidad de posibles etiologías propuestas resulta claro índice de la con-

* Traducido del original en italiano por la Redacción.

fusión que reina en la valoración y, por tanto, en la actitud terapéutica de esta afección. Por ello hemos efectuado un estudio sobre 28 casos con tal patología, controlados a los 6 días, un mes, tres meses y un «follow up» de un año desde el inicio de la terapéutica.

Material y método

Para encuadrar de inicio nuestros pacientes nos hemos servido de un cuestionario, redactado a propósito, constituido por 65 términos anamnésico-clínicos, por una ficha para los exámenes instrumentales, de otra para los de Laboratorio (42 términos antes de cualquier tratamiento) y una última ficha donde incluyen los datos de la terapéutica y sus resultados. Por otra parte, nos hemos ayudado de la colaboración de especialistas no vasculares, cuando existían dudas, y hemos excluido los casos donde se observaba una clara patología causal de los síntomas, los casos de neuralgia parestésica, las parestesias asociadas a enfermedad medular, las algias simpáticas, las acroparestesias, la enfermedad de Raynaud, la de Weir-Mitchell, la espasmodilia hipocalcémica, las ciatalgias por grave artrosis lumbar, la disbasia angiosclerótica y todas las patologías de origen nervioso o claramente vascular que justificaran los trastornos. Algunos pacientes han sido sometidos a visita psiquiátrica para excluir un componente psicógeno. No hemos efectuado un placebo-control, dados los resultados negativos obtenidos por Popkin (32, 33), ni la biopsia muscular también negativa según los estudios de Harriman (21).

Resultados

Nuestros pacientes presentaban una edad media de 54,5 años, mínimo 36 máximo 81. Correspondían al sexo masculino 8 (28,5 %), con edad media de 59,8 y 20 al femenino (71,4 %), con edad media de 52,6. La relación mujeres-hombres era de 2,5 a 1.

Las profesiones eran variadas. Entre los hombres la mayoría correspondía a pensionistas (7), mientras en las mujeres existía una repartición por igual, aparte de 12 casos de labores caseras.

Ninguno de los casos, hombres o mujeres, presentaba datos significativos respecto al tabaco y alcohol. Tampoco se apreciaron correlaciones importantes entre el peso corporal y la estatura y los valores de tensión arterial máxima, mínima y diferencial.

Durante la exposición no se diferenciarán los datos de varones y mujeres sino que hablaremos de valores numéricos y por ciento en conjunto, excepto en los casos en que sea indispensable.

El tipo físico predominante es el asténico (12 casos), luego el pícnico (10 casos) y el atlético (6 casos). Desde el punto de vista psicológico, por nuestra valoración subjetiva, los ansiosos predominaban con claridad (15 casos), seguidos de los normotímicos (6 casos), los ciclotímicos (5 casos) y los depresivos (2 casos). Mientras en los hombres los antecedentes familiares análogos eran de un caso entre 8, en las mujeres eran de 15 entre 20.

En 6 casos se comprobaron traumatismos locales, todos en mujeres, de ellos 4 con fracturas y 2 sin fractura de miembro inferior; 21 habían sufrido interven-

ciones de cirugía general, con cierta significación sólo en 3 casos de mujeres sometidas a safenectomía y en 2 casos de hombres, uno operado de cadera derecha y el otro por fractura tibial.

Entre la patología anterior o simultánea hay que señalar en los hombres 2 con prostatitis, 2 con estado prevaricoso, uno con diabetes, otro con hiperhidrosis palmar, uno con metatarsalgia de Morton y otro con hiperuricemia; y en las mujeres, una con diabetes, otra con cefalea rebelde a cualquier tratamiento, 12 en estado prevaricoso, 2 con hipertiroidismo, 2 con síndrome angiospástico no Raynaud-símil en los miembros superiores, una con avitaminosis por carencia alimenticia, otra de ictericia, una neuritis tóxica, un tétanos anterior, una flebitis anterior, una gastritis y una hiperuricemia. Se trataban o se habían tratado desde tiempo con fármacos 8, de los cuales 6 habitualmente con barbitúricos, uno antitiroideos y uno insulina. Entre las 20 mujeres sólo un caso apareció en el tercer mes de gestación, desapareciendo tras el parto. Sólo en 2 casos había trastornos menstruales (una hipermenorrea y una amenorrea). Unicamente en 5 casos las molestias aumentaban en el premenstruo. La inmovilización forzada, considerada por algunos como causa desencadenante, la hemos comprobado sólo en un caso a continuación de intervención, en los hombres, y en dos casos por fractura, en las mujeres.

Los trastornos en los miembros inferiores eran constantes y no ocasionales en 25 pacientes.

La duración desde el inicio de las molestias variaba de un mínimo de dos meses a un máximo de más de 10 años (2 casos).

Presentaban ligera artrosis lumbosacra 14, esporádicos episodios de ciatalgia monolateral 6, coxartrosis en 2 y pies planos en uno. En ninguno de los casos femeninos se comprobó el uso anterior u ocasional de contraceptivos orales. En 26 casos el inicio de las molestias no había coincidido con algo de particular; en una mujer aparecieron tras movilización por fractura y en otra después de fisioquinesioterapia con tracciones lumbosasacas.

Sólo 5 pacientes tenían el hábito de dormir con las piernas elevadas, motivado por la completa desaparición de los dolores y trastornos nocturnos.

En 24 se hallaban afectadas sólo las piernas: 22 bilateralmente y 2 monolateralmente. En 4 se hallaban afectos también los muslos e incluso los miembros superiores.

Al decir de los examinados, los trastornos aumentaban sobre todo con la tensión emotiva (12 casos), con la fatiga física (8 casos), con el frío (5 casos), con el calor (3 casos) y con el uso de fármacos (un caso).

Aparecían únicamente durante la noche en 21 casos, mientras en 7 se manifestaban cada vez que adquirían la posición horizontal. Hay que señalar que en 25 casos disminuían o cesaban por completo con la deambulación. Las molestias surgían de una a tres veces por día como promedio, con una duración que variaba de 5 minutos a media hora.

Con una valoración subjetiva hemos subdividido los pacientes, según la gravedad de los síntomas, en: formas leves (2 casos), de mediana gravedad (12 casos) y graves (14 casos).

El trastorno más frecuente fue: calambres (11 casos), inquietud en las piernas

(8 casos), quemazón (7 casos) dolor (5 casos), sensación de constricción (4 casos), irritabilidad (4 casos), sensación de obstrucción (4 casos) e hiperquinesia (un caso). La suma es evidente superior al número de casos, pero es que muchos se quejaban de dos o más síntomas.

Las estaciones del año no parecen jugar importante papel en la génesis y en la evolución de las molestias: 3 pacientes en otoño, 2 en invierno, uno en primavera y en los 22 restantes la estación era indiferente. Es 20 existían, además, presencia de fibrilaciones o fasciculaciones musculares, en 5 de ellos constantes día y noche, en tanto en 15 eran ocasionales y surgían de noche o cuando el paciente estaba echado en cama. Sólo un caso tuvo que abandonar su trabajo por las molestias.

En todos los casos la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa, la superficial y la profunda eran normales. No obstante, los reflejos rotulianos, plantares internos y aquileos eran en 24 débiles o estaban ausentes, siendo normales sólo en 4.

El sistema venoso presentaba estado prevaricoso en 19 casos y era normal en 9. El sistema capilar era normal en el 50 %, frágil en 12 casos y con evidentes telangiectasias en 2 casos. El sistema arterial era normal en 26 casos y patológico en 2 (obliteración de la a. femoral superficial). Por consiguiente, la oscilografía y la pletismografía era normal en 26 casos, mientras la pletismografía con hiperemia reactiva estaba alterada en el 50 %. El examen Doppler del sistema arterial era normal, con índice de Winsor igual o superior a 1 en 26 casos y muy deficitario en 2 casos. Todas las exploraciones vasculares se efectuaron tras haber mantenido al paciente echado al menos durante 10 minutos; nunca por la tarde ni en pleno ataque. Hemos practicado electromiografía en 16 de los 28 casos, obteniendo un trazado del todo normal. Asimismo, hemos medido la presión venosa periférica en ortostatismo con Doppler (técnica de **Bartolo**) y en todos los casos hemos observado valores medios de presión venosa igual a 49 mm Hg en la safena interna y 50 mm Hg en la vena tibial posterior, es decir, valores levemente superiores a los valores medios normales de los sujetos no afectos de insuficiencia venosa crónica.

Todos los casos tratados han sido sometidos a una serie de exámenes «standard» de Laboratorio, a los que de vez en cuando se han añadido otros complementarios o indispensables a cada caso. De forma rutinaria hemos examinado: hemograma completo, reticulocitos, sideremia, transferrinemia, plaquetas, agregación plaquetaria según Breddin, V.S.G., pruebas hemogénicas, PT, PTT, fibrinógeno, glicemía, azotemia, uricemia, lipídograma, triglicéridos, colesterol HDL, LDL, ASLO, reuma-test, proteína-G-reactiva, examen de orina, T₃, T₄, colinesterasa.

Todos ellos, efectuados antes de emprender terapéutica alguna, si se excluyen 7 casos con sideremia inferior a 80 gammas, no han demostrado variación alguna estadísticamente significativa o que pudiera hacer sospechar una particular patología.

En algunos casos se han mirado también los electrolíticos (Na, K, P, Ca, Mg); en 4 la LDH y CPK, sin nada de especial, lo mismo que el estudio de la colinesterasa, considerada por algunos causa de la sintomatología.

Desde el punto de vista terapéutico nos hemos atendido a un protocolo má-

ximo, puesto a punto antes del inicio del estudio: 26 fueron tratados con tartrato de ergotamina; la terapéutica marcial ha sido aplicada asociada a los 26 casos, de ellos 2 por vía endovenosa y a 24 «per os», la benzodiazepina y en particular el Valium 2® en 24 casos; en 15 hemos asociado a este esquema potasio «per os», mientras en algunos nos hemos visto obligados a modificar el tratamiento a los pocos días por no mejorar o más bien empeorar (en un caso el ácido nicotínico provocó sólo con un comprimido un grave recrudescimiento de la sintomatología).

En 5 pacientes resistentes al esquema propuesto, hemos variado la conducta utilizando quinina, ácido acetilsalicílico, Vitamina E, allopurinol, Vitamino B₁ y B₁₂, dextrano de bajo peso molecular y orfenadrina, según Popkin (32). Si se exceptúan 2 casos, tratado uno con ácido nicotínico y otro con Raubasina con empeoramiento inmediato, en general los resultados hablan favorablemente ya a los seis días del inicio de la terapéutica.

Excepto 2 casos perdidos en el curso del año de estudio, en los 28 tratados la mejoría ha sido considerable ya en la primera semana de terapéutica, consolidándose en el primer mes y después en el segundo. Al año, los 26 tratados pueden considerarse clínicamente curados.

Hay que señalar, no obstante, que los enfermos sometidos con éxito a un esquema terapéutico y que lo habían suspendido por decisión propia, era ineficaz cuando lo reanudaban. Por ello en 5 nos vimos obligados a modificar por completo la farmacoterapia, con buen resultado. Parece existir un hábito a determinados fármacos que, si son suspendidos, se tornan ineficaces, cuando obtienen ventaja de otro tratamiento completamente nuevo.

Consideraciones-Conclusión

Ante una patología como la denominada «piernas inquietas» el aspecto que más impresiona es la multiplicidad de factores etiopatogénicos, que ya hemos sintetizado al principio. No cabe pensar en un síndrome o una enfermedad que evoque para sí un tan alto número de causas. A ello hay que añadir las varias terapéuticas propuestas, con resultados óptimos, según los autores (6, 7, 8, 23, 29, 30, 31, 32, 39).

Aunque la literatura al respecto sea amplia, creemos útil una respuesta a punto del problema. Para ello hemos tenido en cuenta datos anamnésicos, clínicos, resultados de exámenes objetivos ortopédicos, neurológicos, psiquiátricos a veces, vasculares, de Laboratorio, intentando llegar a una conclusión o cuando menos aportar algunos datos objetivos constantes en nuestros pacientes, sin que podamos afirmar de forma categórica haber hallado una causa válida. Cabe objetar que nuestra investigación ha sido llevada a cabo por cirujanos que se ocupan con preferencia de patología vascular y por ello viciados en la observación de los pacientes atendidos por supuesta causa vascular. Sin embargo, hay que señalar que sólo 10 de los 28 casos han acudido a nosotros sin el filtro de pasar por otros colegas, en tanto que los 18 restantes nos han sido dirigidos por colegas ortopédicos y neurólogos. Esto anula la posibilidad de un vicio de especialidad.

Los datos del sexo y edad están de acuerdo con los de Ekblom (9, 18), de igual modo que el 25 % de anemia ferropénica observado. No hemos podido obtener

elemento alguno positivo sobre las profesiones, el uso o abuso del tabaco y alcohol, la relación peso/estatura, los valores de tensión arterial, traumatismos o intervenciones anteriores o enfermedades precedentes, el uso de fármacos, la inmovilización forzada, de una posible causa desencadenante directa o de la estación del año, ni en la visita neurológica, ortopédica o vascular.

De igual modo que lo observado por **Ekbom**, hemos comprobado la existencia de cierta familiaridad, que alcanza el 57,1 %.

Un notable número de sujetos estaban afectos de flebopatías subclínicas, con manifestaciones más o menos evidentes, pero que no mejoraban con las comunes técnicas fisioquinetoterápicas (levantar los miembros, movilización, contención, etc.) —23 casos— con molestias en general en un lado sólo, pero en todas las estructuras: músculos, tendones, fascias, piel, etc. Declararon mejorar con la deambulación 12 casos, con molestias únicamente al echarse y en especial de noche. Ello hace pensar más en un interesamiento vascular que nervioso, si bien en 24 los reflejos rotulianos, plantar interno y aquileo no eran normales.

Lo que hace pensar más en que el sistema venoso está interesado son los valores presorios obtenidos en ortostatismo con Doppler en la safena interna y en la vena tibial posterior, valores claramente superiores a los normales.

A ello debe añadirse que los fármacos empleados por nosotros, el tartrato de ergotanina directamente, el benzodiazepine por su acción miorelajante y ansiolítica y el hierro por su acción nutricia sobre la sangre en estasis, fueron elementos que deponen por una acción directa sobre el sistema venoso o, al menos, sobre las anastomosis arteriolovenulares, en tanto los vasodilatadores de acción directa, ácido nicotínico y derivados y raubasina, empeoraron la situación.

Se deduce, pues, que el trastorno vascular parece situarse a nivel del sistema venoso profundo, ya por los elevados valores de la presión venosa en la safena interna y la vena tibial posterior, ya por el tipo de alteración, por la ausencia de datos ortopédicos y neurológicos y, sobre todo, de Laboratorio, salvo el 25 % de casos de anemia ferropénica. Hemos sido alentados en nuestras observaciones por un estudio de **Rivlin**, quien observó en las gestantes graves calambres nocturnos en la pantorrilla, pero sólo en las afectas de varices: tales calambres desaparecían en cuanto se resolvía el problema hemodinámico venoso.

El mecanismo del calambre que aparece en la «pierna inquieta» sigue aún hipotético. Sabemos que se manifiesta por lo común en el lecho; que el estímulo se produce en general en un incontrolado e imprevisto estiramiento del miembro inferior; el dolor se asocia a una contracción aguda, espasmódica de la musculatura de la pantorrilla con endurecimiento del músculo.

Según nuestro criterio el calambre sería imputable a un estímulo físico imprevisto ejercido sobre la musculatura de la pantorrilla por una excesiva cantidad de sangre venosa yacente ya en el sistema venoso superficial ya en el profundo, bombeada de repente a través de las comunicantes en las venas profundas cuando el paciente estira la pierna en el lecho. Más que a un escaso retorno venoso, tal síntoma sería imputable a una congestión hemodinámica de sangre a nivel de las vérulas intramusculares, favorecido por la falta de acción, durante la noche, de las anastomosis arteriolovenulares, y por tanto de la estasis de san-

gre hipoóxica con el consiguiente trastorno metabólico tisular y en particular neuromuscular. El calor del lecho agravaría la estasis, favoreciendo la disquinesia vascular. La mejoría determinada por el tartrato de ergotamina y el hierro sería elemento en favor de esta génesis venosa. Resaltemos que, por otra parte, el dolor nocturno aparece de preferencia en sujetos muy activos y vivaces durante el día. Dado que, en nuestros pacientes, parece existir un defecto inicial en la unión valvular safenofemoral, la acción de bomba de los músculos de la pantorrilla es suficiente para impeler la sangre de las venas superficiales a las profundas; pero, cuando estos pacientes, largo tiempo en ortostatismo durante el día, se echan en la cama, la presión hidrostática aumenta tanto a nivel de la safena como de las comunicantes que de inicio son insuficientes: de ello deriva una congestión que ocasiona dolor agudo tanto por distensión venosa como por trastorno metabólico. Ello explica el que no sea necesariamente indispensable la presencia de varices para determinar esta patología. La insuficiencia de la válvula safeno-femoral por sí sola puede ser la causa de la congestión venosa nocturna y cuando el paciente no se halla en actividad muscular.

Tenemos la impresión de que el llamado «Síndrome de las piernas inquietas» no es otra cosa que un síntoma de insuficiencia venosa debida a mala distribución de la sangre en los miembros inferiores e, incluso, superiores en sujetos en los cuales existe no una estructura venosa insuficiente a nivel de la circulación superficial sino de las válvulas con la consiguiente congestión venosa intramuscular subaponeurítica y disquinesia de las anastomosis arteriolovenulares. Los síntomas se manifiestan de preferencia en posición echada y en contacto de calor. La mayoría de la sintomatología parece estar ligada por una parte a la farmacoterapia con los resultados que hemos obtenido, y por otra, a la moderación de la actividad hiperquinética de estos pacientes, actividad mejor distribuida en el curso de la jornada, así como una cuidadosa observación de los factores de fisiopatología venosa de los miembros inferiores.

RESUMEN

Del estudio de 28 pacientes afectos de «Síndrome de las piernas inquietas», con un «followup» de un año, los autores han desarrollado una opinión personal sobre la génesis de esta sintomatología. Se trataría de pacientes afectos de sintomatología imputable a congestión venosa intramuscular por déficit valvular, por disquinesia de las anastomosis arteriolovenulares y por trastornos del metabolismo consecutivo a la propia patología venosa.

Tales consideraciones nacen de la ausencia de patologías asociadas unívocas, del aumento de la presión venosa periférica y del tipo de tratamiento efectuado con un criterio, pues, «ex juvantibus». Todos los exámenes vasculares arteriales, ostopédicos, neuropsíquicos y de Laboratorio no han proporcionado elemento alguno que justificase la sintomatología, por lo cual esta patología es considerada como un síntoma y no como una enfermedad o un síndrome.

SUMMARY

After a study on 28 patients with the «Restless legs syndrome», the authors consider that is due to a valvular venous insufficiency with intramuscular congestion, through dyskinesia of the arteriovenular anastomosis and through metabolic disturbances caused by the same venous pathology.

BIBLIOGRAFIA

1. Allison, F. G.: Obscure pains in the chest, back or limbs. «Canad. Med. Ass. J.», 48:36, 1943.
2. Ask-Upmark, E.: Contribution to the patogenesis of the syndrome of restless legs. «Acta Med. Scand.», 164:231, 1959.
3. Banorji, N. K. y Hurwitz, L. J.: Restless legs syndrome with particular reference to its occurrence after gastric surgery. «Brit. Med. J.», 4:774, 1970.
4. Broughton, R. J.: Restless legs syndrome. «Canad. Med. Ass. J.», 97:816, 1967.
5. Callaghan, N.: Restless legs syndrome in uremic neuropathy. «Neurology», 16:4, 1966.
6. Chaze, J.: Le syndrome des jambes sans repos. «Phlébologie», 31:183, 1978.
7. Clara, F.: Le syndrome d'Ekbom ou restless legs syndrome. «Med. et Hyg.», 317:817, 1968.
8. Contamin, F.; Barbry, D.; Moelet, V.: Le syndrome d'impotence des membres inférieurs, son traitement par le fer. «Vie Méd.», 18:2281, 1971.
9. Ekbom, K. A.: Asthenia crurum paraesthesia (irritable legs). «Acta Med. Scand.», 118:197, 1944.
10. Ekbom, K. A.: Restless legs som tidigssymptom vid cancer. «Sv. Läk. Tidn.», 52:1875, 1955.
11. Ekbom, K. A.: Clinical Study. «Acta Med. Scand.», suppl. 158:1, 1945.
12. Ekbom, K. A.: Restless legs. «J.A.M.A.», 131:481, 1946.
13. Ekbom, K. A.: Restless legs. Report of 70 new cases. «Acta Med. Scand.», suppl. 246:64, 1950.
14. Ekbom, K. A.: Restless legs. «Svensk. Läk. Tidn.», 52:1875, 1955.
15. Ekbom, K. A.: Restless legs has blodgivare. «Svensk. Läk. Tidn.», 53:3098, 1956.
16. Ekbom, K. A.: Restless legs syndrome. «Neurology» (Minneapolis), 10:868, 1960.
17. Ekbom, K. A.: Restless legs. «Swed. Med. J.», 62:2376, 1965.
18. Ekbom, K. A.: Da Phenomenon der «unruhigen Beine» (Restless legs). «Dtsch. med. Wschr.», 92:1279, 1967.
19. Gorman, C. A.; Dyck, P. J.; Pearson, J. S.: Symptoms of restless legs. «Arch. Intern. Med.», 115:155, 1965.
20. Hampers, C. L. y Schupak, E.: «Long term Hemodialysis», p. 129, London, Heineman Medical 1967.
21. Harriman, D. G. F.; Taverner, D.; Woolf, A. L.: Ekbom's syndrome and burning parasthesiae. «Brain», 93:393, 1970.
22. Komar, J. y Polay, E.: Über das Restless legs syndrome. «Munch. med. Wschr.», 112:1412, 1970.
23. Lugaresi, E.; Tassinari, C. A.; Coccagna, G.; Ambrosetto, C.: Particularités cliniques et polygraphiques du syndrome d'impotence des membres inférieurs. «Rev. Neurol.», 113:545, 1965.
24. Masland, R. L.: Myokimia—cause of restless legs. «JAMA», 134:1298, 1974.
25. Mathieu y cols.: «Rev. Med. Nancy», 84:255, 1959.
26. Murray, T. J.: The restless legs syndrome. «Canad. Med. Ass. J.», 96:1571, 1967.
27. Norlander, N. B.: Restless legs. «Brit. J. Phys. Med.», 17:160, 1954.
28. Norlander, N. B.: Therapy in restless legs. «Acta Med. Scand.», 145:453, 1953.
29. Norlander, N. B.: The use of a new histamine liberating substance. «Acta Med. Scand.», 157:235, 1957.
30. Parrow, A. y Werner, V.: The treatment of restless legs. «Acta Med. Scand.», 180:401, 1966.
31. Parrow, A. y Samuelsson, S. M.: Use of chloquine phosphate's a new treatment for spontaneous leg cramps. «Acta Med. Scand.» (En prensa.)
32. Popkin, R. J.: Orphenadrine citrate (norflex) for the treatment of «restless legs» and related syndromes. «J. Am. Geriatric Soc.», 19:76, 1971.
33. Popkin, R. J.: Restless legs. «J. Am. Geriatric Soc.», 11:570, 1963.
34. Ribadeau-Dumas, J. L.: A propos de l'étiologie des impaciences des membres inférieurs. «Presse Méd.», 79:28, 1971.
35. Roberts, H. J.: Spontaneous legs cramps and «restless legs» due to diabetogenic hyperinsulinism. «J. Am. Geriatric Soc.», 13:602, 1965.
36. Spillane, J. D.: Restless legs syndrome in chronic pulmonary disease. «Brit. Med. J.», 4:796, 1970.
37. Strang, R. R.: The symptoms of restless legs. «Med. J. Austr.», 54:1211, 1967.
38. Winter, J. A.: Restless legs. «JAMA», 130:49, 1946.
39. Wittmack, T.: «Pathologie und Therapie des Sensibilität-Neuroses», Leipzig, E. Shäfer, p. 459, 1961.
40. Young, J. R.; Humphries, A. W.; Dewolfe, V. G.: Restless legs syndrome. «Geriatrics», 167:171, 1969.