

Artículo Original

SINDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS EN EL EMBARAZO

*Dr. Osvaldo A. Reyes T.

Resumen

El "Síndrome de las Piernas Inquietas" o RLS es un desorden neurológico frecuente y a menudo obviado que se caracteriza por la necesidad urgente de mover las extremidades, en general asociado a otros síntomas molestos e incómodos en las extremidades afectadas. Estos síntomas tienen un efecto negativo sobre la calidad de vida y en una tercera parte de los pacientes el tratamiento médico será indispensable.

Su presencia se puede asociar a varios factores causales, siendo el embarazo y las deficiencias de hierro uno de los más frecuentes. Su diagnóstico es clínico por lo que una alta tasa de sospecha debe estar presente en todo médico que evalúa a una paciente embarazada.

Ante la sospecha del síndrome, medidas básicas de manejo deben ser implementadas. La sintomatología de la paciente decidirá el mejor curso de manejo, dejando el uso de drogas específicas para la paciente con síntomas severos refractarios al tratamiento convencional y donde los beneficios sobrepasen los riesgos.

En este artículo de revisión se abordarán los aspectos más importantes de este síndrome y su relación con el embarazo.

Palabras claves:

Síndrome de las Piernas Inquietas, RLS (Restless Leg Syndrome), dopamina, ferritina, embarazo.

El "Síndrome de Piernas Inquietas" o RLS por sus siglas en inglés (Restless Leg Syndrome) es un desorden neurológico común, tratable y sub-diagnosticado que se caracteriza por una necesidad intensa de movilizar las piernas, frecuentemente asociada a sensaciones poco placenteras o incómodas en las mismas. Afecta aproximadamente del 2,5 al 10% de la población adulta¹⁻³. De éstos, el 33% presenta síntomas de intensidad moderada a severa que requieren tratamiento médico.

Aunque se sabe que existe una predisposición genética puede presentarse de forma secundaria al embarazo, deficiencia de hierro, insuficiencia renal, lesiones medulares

Ginecólogo-Obstetra. Coordinador de docencia, Departamento de Ginecología y Obstetricia-Maternidad del Hospital Santo Tomás. Profesor de la cátedra de Obstetricia-Universidad de Panamá

Abstract

The "Restless Leg Syndrome" or RLS is a neurological disorder, quite frequent and many times undiagnosed, characterized by the urgent need to move the lower extremities, generally associated with several other annoying and bothersome symptoms in the affected extremities. These symptoms have a negative effect over the quality of life and in a third of these patients, medical treatment will be necessary.

Its presence can be associated with several etiological factors, being pregnancy and iron deficiencies the most frequently observed. The diagnosis is clinical, so a high rate of suspicion should be present when evaluating a pregnant patient.

Basics measures should be implemented when the diagnosis is suspected. The symptoms will indicate the best treatment, leaving the use of specific drugs for the patient with severe symptoms that do not respond to the conventional management and where the benefits outweigh the risks.

This article will review the most important aspects of the syndrome and its relationship with pregnancy.

Key words:

Restless Leg Syndrome, dopamine, ferritine, pregnancy.

y ciertos medicamentos. Tiene mayor prevalencia en el sexo femenino y se incrementa con la edad², aunque casi una tercera parte de los casos debuta antes de los 18 años.

Considerando todos estos factores, su frecuencia durante el embarazo debería ser relativamente alta. Estudios epidemiológicos confirman esta teoría, estableciéndose en general una prevalencia en el embarazo entre el 11 y 26%⁴, dos a tres veces mayor del presente en la población general. La mayoría de las pacientes desarrollan los síntomas o presentan exacerbaciones, si el síndrome ya estaba presente, en el tercer trimestre del embarazo y hasta un 30% experimenta recurrencias en embarazos subsecuentes⁴. En la gran mayoría de las pacientes los síntomas desaparecen en el período puerperal⁴.

FISIOPATOLOGIA

A pesar de que se han identificado diversas situaciones que se asocian al desarrollo del RLS y que su fisiopatología es compleja, todo parece girar alrededor de tres pilares básicos: predisposición genética, deficiencias de la función de la dopamina y de la cinética del hierro⁵. Esta última parece estar relacionada de forma indirecta con la segunda, debido a que el hierro es un cofactor de la tirosina hidroxilasa, enzima crítica limitante en la conversión de la tirosina a dopamina⁶.

La contribución genética es importante en la etiología de este síndrome, demostrándose una historia positiva familiar en los pacientes con RLS idiopático del 40 al 90%. Esta historia familiar se asocia a la aparición de los síntomas a edades más tempranas, pero con una variabilidad marcada. La forma de transmisión depende de los genes involucrados y se mencionan tres posibles candidatos, aún en investigación (RLS 1-Cromosoma 12; RLS 2-Cromosoma 14; RLS 3-Cromosoma 9) con patrones de herencia tanto dominantes como recesivos⁷. Aunque no se conoce exactamente la relación causa-efecto, ciertos estudios han evidenciado una mayor variación circadiana de la actividad de la dopamina al comparar a los pacientes con RLS con controles normales⁸. Se ha demostrado una mayor frecuencia de RLS en pacientes con enfermedad de Parkinson, pero esta correlación es inconsistente y probablemente secundaria al uso concomitante de medicamentos dopaminérgicos. El RLS no ha demostrado incrementar el riesgo de enfermedad de Parkinson.

Por otro lado, otros estudios han encontrado que los pacientes con RLS tienen menores depósitos de hierro a nivel del sistema nervioso central, específicamente la sustancia negra y el putamen⁹, al igual que a nivel del líquido cefalorraquídeo¹⁰. Los depósitos de hierro sérico, evaluables por medio de la ferritina sérica, se ha descubierto que se correlacionan de forma inversa con la severidad de los síntomas¹¹.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es básicamente clínico y se sustenta sobre cuatro criterios principales y tres de apoyo. Los mismos se presentan en la *Tabla No. 1*.

Una historia clínica completa y un examen físico detallado son primordiales para llegar al diagnóstico. Son de particular interés la frecuencia y severidad de los síntomas, historia previa (personal o familiar) de RLS, uso de medicamentos o de agentes específicos como lo son el tabaco, el alcohol y la cafeína. Estos hallazgos, en conjunto con algunas pruebas de laboratorio (nivel sérico de ferritina y pruebas metabólicas), pueden identificar además factores secundarios causales del RLS.

Tabla N°. 1

Criterios diagnósticos para el Síndrome de Piernas Inquietas.

CRITERIOS PRINCIPALES
•Urgencia o necesidad de mover las piernas, usualmente acompañada o causada por una sensación inconfortable o poco placentera en las piernas (la urgencia para moverse puede no estar acompañada por estas sensaciones molestas y otras partes del cuerpo pueden estar involucradas).
•La urgencia para moverse o las sensaciones molestas comienzan o se empeoran durante períodos de inactividad o descanso.
•La urgencia para moverse o las sensaciones molestas se alivian parcial o totalmente con los movimientos, tales como caminar o estirarse, siempre y cuando la actividad se mantenga.
•La urgencia para moverse o las sensaciones molestas empeoran o solamente se dan en horas de la noche. En los casos muy severos esta diferencia puede no ser notada, pero debe haber estado presente previamente.
CRITERIOS DE APOYO
•Movimientos periódicos de las extremidades.
•Historia familiar.
•Respuesta a la terapia dopaminérgica.

Fuente: Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, for the International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):102,105.

Tabla N°. 2

Términos usados para describir la sintomatología o el dolor en el RLS

QUEMAZÓN	JALONES
ARDOR	TIRONES
LANCINANTE	PICAZÓN
SENSACIÓN DE ALGO ARRASTRÁNDOSE	DOLORIMIENTO
SENSACIÓN DE INSECTOS DEBAJO DE LA PIEL	INQUIETUD
SENSACIÓN DE AGUA CORRIENDO BAJO LA PIEL	INDESCRIPTIBLE
COMO UNA CORRIENTE ELÉCTRICA	

La paciente con RLS muchas veces tiene dificultad describiendo sus síntomas. En la *Tabla N°. 2* se mencionan algunos de los términos usados con este propósito. El examen físico debe centrarse en buscar causas secundarias y descartar otros desórdenes. De particular interés son el examen vascular (descartar desórdenes circulatorios) y el examen neurológico (función neurológica periférica y del sistema nervioso central).

No existe ninguna prueba de laboratorio que nos ayude a diagnosticar el RLS, pero si facilitan la búsqueda de causas secundarias. Algunas de las que pueden ser usadas se mencionan en la *Tabla N°. 3*

Tabla N° 3
Pruebas de laboratorio y gabinete de apoyo
en el diagnóstico de RLS

FERRITINA SERICA	Sirve para el diagnóstico de deficiencia de hierro. Aún cuando niveles de 10 a 20 ug/L se consideran como normales, niveles menores de 45ug/L pueden exacerbar los síntomas del RLS.
QUIMICA SANGUÍNEA	Sirven para el diagnóstico de diabetes mellitus y de uremia secundaria a una insuficiencia renal.
POLISOMNOGRAFIA	Sirve para el estudio del patrón de sueño. No se indica de rutina.

El diagnóstico diferencial del RLS incluye cuatro desórdenes con sintomatología similar, pero pequeños detalles ayudan a establecer la diferencia. Estos se mencionan en la *Tabla N°. 4*.

Tabla N° 4
Diagnóstico Diferencial

CALAMBRES NOCTURNOS	Contracciones musculares involuntarias, palpables y dolorosas. A menudo focales, de inicio súbito y generalmente unilaterales. Son de particular interés en la embarazada, cuya frecuencia es mucho mayor que en la población general.
AKATISIA	Movimiento excesivo, sin quejas sensoriales. No necesariamente involucra las piernas. Generalmente no se relaciona con el descanso ni con la hora del día. En su mayoría son secundarios al uso de medicamentos neurolépticos y agentes bloqueadores de la acción de la dopamina.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	Usualmente no se asocian a inquietud motora y no mejoran con el movimiento. No se relacionan con la hora del día. Puede haber síntomas sensoriales (dolor, adormecimiento). Las neuropatías periféricas de pequeñas fibras sensoriales a menudo se confunden con el RLS, ya que pueden tener síntomas neuropáticos y del RLS:
VASCULO-PATÍAS	Sintomatología asociada a la patología (ejemplo, trombosis venosa profunda). Generalmente causados por enfermedad aterosclerótica, mejoran con el reposo y empeoran con la actividad física. Los síntomas no se tornan más severos en horas de la noche.

RLS EN EL EMBARAZO

No se han establecido claramente los factores propios del embarazo que originan una mayor prevalencia del RLS, pero algunos de los más estudiados incluyen los niveles séricos y en el SNC de vitaminas y minerales (hierro, ácido fólico); privación del sueño, causado por los cambios propios del embarazo (poliuria, nicturia); cambios hormonales y mayor sensibilidad a nivel de las extremidades (edema, várices, compresión de nervios).

Su presencia en el embarazo tiene su propia lista de problemas. En el embarazo son más frecuentes los calambres nocturnos. Ambos son capaces de afectar el patrón de sueño, pero se pueden diferenciar porque el calambre nocturno se asocia a un endurecimiento focal y doloroso de los músculos de las piernas.

Como se mencionó previamente, el RLS puede presentarse por primera vez durante el embarazo o se pueden exacerbar los síntomas. Las primeras menciones de este fenómeno en el embarazo datan de 1945 (Ekbom et al), pero no es hasta fechas más recientes que se han efectuado las primeras investigaciones específicamente dirigidas a buscar síntomas de RLS en el embarazo. Uno de estos estudios incluyó 500 embarazadas, encontrándose una prevalencia del 19%. Lamentablemente el mismo se realizó antes de que los criterios diagnósticos fueran claramente establecidos⁴. Otro se llevó a cabo en Japón e incluyó 16528 embarazadas, encontrándose idéntica prevalencia (19%)¹².

Uno de los estudios que mejor evaluó la relación RLS (usando los criterios descritos) y embarazo incluyó 642 embarazadas. En este estudio la prevalencia de RLS fue del 26%. La aparición o el empeoramiento de los síntomas estaba fuertemente relacionado con el tercer trimestre del embarazo y las pacientes afectadas pertenecían a grupos etarios de mayor edad, tenían menores niveles de ferritina sérica, una mayor prevalencia de episodios de insomnio y ronquidos¹³.

Aún cuando la prevalencia encontrada en este estudio fue mucho más alta de lo esperada, la misma se veía afectada si se tomaba en cuenta la frecuencia de los síntomas. Ante la presencia de síntomas por lo menos una vez por semana, la prevalencia se reducía a un 24%. Si se tomaban solamente las pacientes con síntomas por lo menos tres veces por semana, la prevalencia era de un 15%. Este punto es controversial ya que los criterios del International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) no incluyen la frecuencia de los síntomas ni la duración de los mismos. A pesar de estas aristas, se sabe que el embarazo, por lo menos, se asocia a un RLS transitorio debido a la disminución dramática de los síntomas después del parto. Para el sexto mes post parto la prevalencia de RLS en estas pacientes es del 6%, similar al de la población general¹³.

TRATAMIENTO DEL RLS DURANTE EL EMBARAZO

Aunque muchas terapias no farmacológicas han sido descritas, ninguna tiene sustento en base a la evidencia científica para el manejo de los síntomas del RLS. Sin embargo, considerando que la mayoría de ellas tienen beneficios adicionales y que la evidencia aún es escasa al respecto de las mismas, se debe considerar su implementación en la paciente embarazada con síntomas de RLS de leve a moderada intensidad que no es candidata para tratamiento farmacológico. Estas recomendaciones básicas se incluyen en la *Tabla N° 5*.

Tabla N° 5
Manejo no farmacológico del RLS

Estilo de vida saludable	Implementar cambios en los hábitos para asegurar un buen descanso a la hora de dormir, una dieta balanceada y considerar el uso de suplementos vitamínicos o minerales.
Identificar factores agravantes	Eliminar todas aquellas sustancias que puedan agravar los síntomas. Estos incluyen: •Cafeína, tabaco, alcohol. •Antihistamínicos •Litio •Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina •Antidepresivos tricíclicos.
Ocupar la mente	Recomendar el ocupar la mente en actividades que la ayuden a distraerse de la sintomatología del RLS.
Consejería	Recomendar a la paciente el leer y compartir información sobre el RLS.
No pelear	Recordar a la paciente que no luche contra el deseo de moverse. Usar esta necesidad de forma constructiva (ejercicio).
Elevación	Recomendar a las pacientes levantar sus sillas y mesas a una altura que les permita levantarse y caminar con facilidad en cualquier momento.
Estiramiento	Cada día y cada noche los ejercicios de estiramiento y los masajes suaves pueden aliviar los síntomas.

El uso de medicamentos durante el embarazo tiene sus riesgos inherentes, pero debemos recordar que no todas las pacientes con síntomas requieren tratamiento farmacológico. Se estima que solo una tercera parte de las pacientes con RLS tienen síntomas suficientemente severos como para ameritar tratamiento¹⁴.

La terapia farmacológica en el RLS incluye cinco tipos de medicamentos:

A. Agentes Dopaminérgicos.

Debido a que una de las hipótesis en la etiopatogenia del RLS incluye deficiencias en la función de la dopamina se comenzó a explorar el uso de este tipo de agentes. La tasa

de respuestas a estas drogas impulsó la modificación de los criterios diagnósticos de RLS para incluir, como criterio de apoyo, la respuesta a los agentes dopaminérgicos. En mayo del 2005 la FDA aprobó el uso del **Ropinirol** (agonista dopaminérgico no derivado de la ergota) para el manejo del RLS. En noviembre del 2006 agregó un segundo medicamento a la lista de opciones, **Pramipexol** (otro agonista no derivado de la ergota). Lamentablemente no existe mucha evidencia disponible sobre su perfil de seguridad durante el embarazo. Estudios animales la categorizan como una droga tipo C. En la literatura mundial sólo se ha descrito un caso del uso de pramipexol durante el embarazo, en una paciente con Parkinson¹⁵. No se describen malformaciones fetales en esta paciente, pero debido a la falta de evidencia en este momento no se recomienda su uso durante el embarazo, a menos que los beneficios sobrepasen los riesgos fetales. Aún cuando se tiene más evidencia con otros agentes dopaminérgicos durante el embarazo, principalmente levodopa en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, la evidencia sigue siendo escasa¹⁶.

Siendo agentes con propiedades dopaminérgicas y recordando el efecto inhibitorio de la dopamina sobre la secreción de prolactina, su uso durante el embarazo y puerperio inhibe la lactancia. Estudios animales indican que estas drogas se excretan por la leche y considerando el potencial de efectos adversos en el neonato, se recomienda la suspensión del medicamento o de la lactancia.

B. Opioides.

Estos medicamentos, junto con las benzodiazepinas, han sido mejor evaluadas en el manejo del RLS durante el embarazo. Los opioides incluyen drogas como el tramadol y la metadona, ésta última para los casos más severos. Existe abundante evidencia de la seguridad del uso de opioides durante el embarazo, siendo la principal preocupación la posibilidad en el neonato de desarrollar un síndrome de abstinencia. Sin embargo, a las dosis terapéuticas habituales este riesgo parece ser mínimo¹⁷.

Existe evidencia confiable de la efectividad del uso de opioides en el manejo del RLS a largo plazo, con escaso desarrollo de tolerancia o adicción¹⁸. Su uso en la embarazada debe hacerse con más cuidado ya que se asocia a un riesgo poco estudiado. Las alteraciones en el patrón del sueño provocadas por estos medicamentos se han asociado a complicaciones como prematuridad o dificultades durante la labor¹⁹.

C. Benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas más usadas en el RLS son el clonazepam, el temazepam y el triazolam. Existe menos evidencia de su uso durante el embarazo, pero la evidencia

apunta a un adecuado perfil de seguridad. El principal riesgo mencionado en la literatura es el paladar hendido, más un meta-análisis demostró que este riesgo es mínimo²⁰ y ausente si la droga se usa solamente después del primer trimestre. Es muy rara la asociación de su uso durante el embarazo y la aparición de un síndrome de abstinencia neonatal.

D. Antiepilépticos.

Dos medicamentos de este grupo han sido usados para el control de los síntomas de RLS: **la gabapentina** y **la carbamazepina**.

La gabapentina ha demostrado ser sumamente efectiva en el manejo del RLS²¹, inclusive comparable al Ropinirol. Su perfil de seguridad fetal es excelente²² y, aunque no se ha asociado al desarrollo de defectos del tubo neural, se recomienda suplementar su uso con ácido fólico (5mg/d) debido al riesgo observado con el uso de otros antiepilépticos.

La carbamazepina fue el primer antiepiléptico usado en el tratamiento del RLS, pero actualmente es poco usado con este propósito debido a la disponibilidad de otras opciones. Sin embargo, en la paciente embarazada sintomática sigue siendo una opción, principalmente después del primer trimestre, debido a la abundante evidencia de seguridad fetal. En este momento es considerada por muchas autoridades como el antiepiléptico de elección debido a su baja tasa de malformaciones (usado como monoterapia)²³.

E. Suplementos de hierro/ácido fólico.

En aquellos casos de RLS secundarios a deficiencia de hierro durante el embarazo, el uso de suplementos de hierro parece mejorar los síntomas. Se debe recordar que los niveles de hemoglobina no son un indicador de los depósitos de hierro y se deben solicitar los niveles séricos de ferritina en toda paciente con RLS, principalmente en asociación con el embarazo. Se describe que en las pacientes con niveles de ferritina sérica menores de 45ug/L el uso de suplementos de hierro parece disminuir o eliminar los síntomas, aunque otros estudios no han encontrado diferencias significativas²⁴. En pacientes con niveles mayores de 45 ug/L, el uso de suplementos de hierro/ácido fólico no ha demostrado ser de utilidad.

CONCLUSION

El camino por recorrer es aún largo, principalmente en relación al RLS y el embarazo. Conociendo lo prevalente de esta condición, todo médico debe buscar o preguntar por los síntomas de este síndrome durante el embarazo. De sospecharse su presencia la medición de los niveles séricos de ferritina y su manejo posterior, de estar disminuidos, es obligatorio. Se debe orientar a la paciente que los síntomas, en la mayoría de los casos, se resuelven completamente

después del parto. Medidas básicas que deben seguirse incluyen mejorar los hábitos para mantener un patrón de sueño adecuado, ejercicio moderado y abstención de sustancias como la cafeína y el alcohol. El uso de drogas que podrían empeorar los síntomas (antihistamínicos sedantes) debe evaluarse previo a su ingesta en la paciente con RLS. El uso de medicamentos para el manejo de los síntomas severos debe hacerse con cuidado y sopesando los riesgos contra los beneficios, preferiblemente a la menor dosis y con la menor frecuencia posible.

REFERENCIAS

1. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2137-2141.
2. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest.* 2006;129(1):76-80.
3. Gamaldo CE, Earley CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest* 2006;130(5):1596-604.
4. Goodman JD, Brodie C, Ayida GA. Restless leg syndrome in pregnancy. *BMJ* 1988;297:1101-2.
5. Allen RP. Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am J Med* 2007;120(1 A):S13-S21.
6. Malgor LA, Valsecia ME. *Farmacología Médica.* Universidad Nacional del Nordeste, Argentina. 2000.
7. Winkelmann J, Ferini-Strambi L. Genetics of Restless Leg Syndrome. *Sleep Medicine Reviews.* 2006. 10:179-183.
8. Montplaisir J, Michaud M, Petit D. New trends in restless leg syndrome research. *Sleep Medicine Reviews.* 2006;10:147-151.
9. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 2001;56(2):263-265.
10. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology.* 2000;54(8):1698-1700.
11. Krieger J, Schroeder C. Iron, brain and restless legs syndrome. *Sleep Medicine Reviews.* 2001; 5(4):277-286.
12. García-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless leg syndrome: The current status. *Sleep Medicine Reviews.* 2006; 10:153-167.
13. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E et al. Restless Leg Syndrome and Pregnancy. *Neurology.* 2004; 63(6):1065-1069.
14. 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.

15. Mucchiut M, Belgrado E, Cutuli D, Antonini A, Bergonzi P. Pramipexole-treated Parkinson's disease during pregnancy. *Mov Disord.* 2004;19(9):1114-5.
16. Scott M, Chowdhury M. Pregnancy in Parkinson's disease: unique case report and review of the literature. *Mov Disord.* 2005;20(8):1078-9.
17. Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol.* 2002; 100(6):1244-1249.
18. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord.* 2001;16(6):1105-9.
19. Manconi M, Ferini-Strambi L, Hening WA. Response to Clinical Corners case (*Sleep Medicine* 6/2:83-4): pregnancy associated with daytime sleepiness and nighttime restlessness. *Sleep Med.* 2005;6:477-8.
20. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ.* 1998;317:839-43.
21. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, crossover study. *Neurology.* 2002;59:1573-9.
22. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav.* 2003;4:310-7.
23. Wide K, Winbladh B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation wide, population-based register study. *Acta paediatr.* 2004; 93(2):174-176.
24. Krieger J, Schroeder C. Iron, brain and restless legs syndrome. *Sleep Medicine Review.* 2001; 5(4):277-286.