

Trastorno de sueño: Síndrome de piernas inquietas

M. Merino Andreu. Neurofisióloga. Unidad Pediátrica de Trastornos de Sueño. Hospital Universitario la Paz. Madrid.

Resumen

El síndrome de piernas inquietas es un trastorno neurológico relativamente frecuente en pediatría y escasamente reconocido. Su diagnóstico es clínico, y en este capítulo se abordan sus características diferenciales y las opciones terapéuticas, con especial relevancia del papel del hierro en su etiopatogenia y en la resolución de los síntomas.

Palabras clave: *Insomnio; Síndrome de piernas inquietas; Hierro; Dopamina; TDAH.*

Abstract

Restless legs syndrome is a relatively common and under-recognized pediatric neurological disorder. The diagnosis is made by the clinical characteristics. This chapter focuses on its distinctive features and treatment options, with a special mention to the role of iron in its pathogenesis and in symptom resolution.

Keywords: *Insomnia; Restless legs syndrome; Iron; Dopamine; ADHD.*

Caso clínico

Adrián es un adolescente de 15 años que presenta dificultad para conciliar el sueño desde siempre y algunos despertares nocturnos. Siempre ha tenido problemas para concentrarse y déficit de atención, siendo diagnosticado de un TDAH hace 4 años, con un rendimiento escolar variable. Su padre ha sido un niño inquieto y travieso, según la abuela, pero no ha tenido problemas de sueño. El médico de Adrián le ha recomendado melatonina, que no ha mejorado significativamente los síntomas, por lo que es derivado a nuestra Unidad. Hablando con Adrián, nos dice que "cuando estoy en la cama, tengo una sensación extraña que me impide conciliar el sueño". Añade que empieza en cuanto se acuesta, a veces incluso por la tarde. En sus propias palabras comenta que "mis piernas no se relajan y a veces se me disparan". Reconoce que es difícil de describir pero tiene que mover las piernas para encontrar alivio. Adrián cree que es "algo muscular". Su madre y su pediatra dicen que son "dolores de crecimiento".

Introducción

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno neurológico caracterizado por una necesidad urgente de mover las piernas, que es el síntoma cardinal, acompañado generalmente por una sensación desagradable. Estos síntomas aparecen o se agravan al final del día y en situaciones de reposo, aliviándose temporalmente con el movimiento. En un 74 % de los pacientes pediátricos (12 % en población general), el SPI se acompaña de movimientos periódicos en las extremidades (PLM, del inglés *periodic legs movements*), que son sacudidas bruscas, pseudorrítmicas y estereotipadas que aparecen en el transcurso del sueño y, en ocasiones, durante la vigilia. Más habituales en las piernas, se manifiestan con una extensión del primer dedo del pie, dorsiflexión del tobillo y, en ocasiones, de la rodilla y cadera. El diagnóstico de los PLM requiere la realización de una polisomnografía (PSG), que permite documentar los movimientos en las piernas. El trastorno por PLM está caracterizado por la presencia de un número significativo de PLM (≥ 5 por hora de sueño) y un trastorno clínico de sueño o fatiga diurna, en ausencia de otra causa que justifique estos síntomas. Aunque es un hallazgo inespecífico, el trastorno por PLM apoya el diagnóstico de SPI¹.

Según la edad de aparición de los síntomas, existen dos formas de presentación: SPI precoz (antes de los 30 años), que es lentamente progresiva y aparece en familiares con SPI, y la forma tardía, que progresa rápidamente y suele tener una causa subyacente.

Un 2 % de los menores de 18 años presenta criterios diagnósticos de SPI definitivo², sin predominio de ningún sexo, y la mitad de ellos con síntomas graves, muchas veces infravalorados por el entorno (padres, profesores) e, incluso, por los pediatras. Casi la mitad de los adultos con SPI (46%) comentan que presentaron los síntomas iniciales entre los 10 y los 20 años sin que hubiese sido reconocido como un SPI, sino que fueron diagnosticados como inquietos o se les dijo que sufrían dolores de crecimiento.

La fisiopatología del SPI es compleja y no del todo bien comprendida aunque, como en los adultos, también se describen formas idiopáticas y secundarias, con participación del hierro, dopamina y factores genéticos (véase el capítulo sobre SPI en adultos).

- Genética: el 70 % de los niños y adolescentes con SPI y casi todos los sujetos con inicio de los síntomas antes de los 30 años tienen algún familiar de primer grado con SPI, generalmente la madre, y en estos casos, el riesgo de padecer SPI es 6-7 veces superior al resto de la población y los síntomas aparecen muchos años antes de lo habitual. Se piensa que existe un modo de herencia bimodal en función de la edad de presentación de los síntomas y existe una elevada concordancia en gemelos monocigóticos, aunque la edad de inicio y la gravedad de los síntomas no sean idénticas. Estudios genéticos reflejan una asociación con las variantes MEIS1 y MAP2K5/LBXCOR (presentes en el 87 % de los casos pediátricos con antecedentes familiares)³.
- Hierro: la deficiencia de hierro y la historia familiar de la enfermedad son los factores de riesgo más comunes para el SPI en niños y adolescentes. El hierro participa como un cofactor de la tirosina hidroxilasa, responsable de la conversión de la tirosina en L-dopa (precursor de dopamina), facilitando la fijación de los receptores D₂ y favoreciendo el desarrollo neurológico infantil. La concentración sérica de ferritina constituye el mejor marcador de déficit de hierro en sus depósitos naturales (hígado, bazo, médula ósea) y tiene relación con la gravedad del SPI; niveles inferiores a 50 $\mu\text{g/L}$ se encuentran hasta en el 89 % de los niños con SPI y un 75 % de ellos tiene una concentración de ferritina inferior a los valores medios ajustados por edad⁴:
- Dopamina.
- Trastornos médicos y neurológicos (por ejemplo, uremia, insuficiencia hepática, etc.).
- Fármacos y drogas (por ejemplo, antihistamínicos, antieméticos, etc.).

Trastorno neurológico: necesidad urgente de mover las piernas, que aparece o se agrava al final del día.

En la fisiopatología se incluyen: factores genéticos y dopaminérgicos, deficiencia de hierro, y determinados fármacos, entre otros.

El trastorno por PLM tiene una etiología muy similar: ferropenia, dopamina y trastornos neurológicos (incluida la narcolepsia)⁵.

Existe una asociación del SPI y el PLM con el síndrome de apneas hipopneas de sueño (SAHS): se han registrado apneas en la mitad de los niños con trastorno por PLM y su tratamiento elimina los PLM en más de la mitad de los casos. Muchos niños con SAHS describen intranquilidad en las piernas y dolores de crecimiento.

Manifestaciones del síndrome de piernas inquietas

Manifestaciones clínicas: inquietud vespertina, irritabilidad, falta de energía, dificultad de concentración y de realizar tareas escolares.

La presentación del SPI se identifica por las características expuestas en la tabla 1⁶. En la edad pediátrica, este trastorno requiere un enfoque específico por el enorme impacto que tiene sobre la calidad de vida de los niños y adolescentes, con mayores consecuencias en sueño, cognición, atención, comportamiento y estado de ánimo. En los niños con SPI, el síndrome es difícil de diagnosticar porque describen los síntomas de forma imprecisa y las manifestaciones pueden ser atípicas (en las extremidades superiores, empeoramiento por la mañana), con síntomas motores predominantes, a veces, precedidos por tics. Suele existir insomnio de conciliación, causado por los síntomas sensitivos y motores, e insomnio de mantenimiento, con frecuentes despertares provocados por los PLM que tienen relación con los dolores de crecimiento. Las consecuencias del SPI que se observan con mayor frecuencia en niños y adolescentes con SPI son: inquietud vespertina (60 %), irritabilidad (55 %), falta de energía (45 %), dificultad de concentración (40 %) y dificultad para realizar las tareas escolares (35 %)².

Además, pueden existir trastornos comórbidos asociados al SPI.

- Síntomas depresivos en hasta un 14,4 % de los pacientes y ansiedad en casi un 8 % de ellos².
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): a menudo el SPI y el TDAH y pueden coexistir en el mismo paciente o son confundidos (los niños con SPI duermen mal y la privación crónica de sueño provoca síntomas de hiperactividad paradójica y déficit de atención). Se ha observado que, entre los niños hiperactivos, un 25 % tiene síntomas de SPI y un 10,2 % tiene trastorno por PLM, mientras que los síntomas de TDAH son más frecuentes en niños con SPI (hasta un 35 % frente al 7 % en no TDAH) y en aquellos con un incremento de los PLM (44 %)⁷. TDAH y SPI comparten mecanismos etiopatogénicos comunes: niveles bajos de ferritina (relacionados directamente con la gravedad de los síntomas y cuya normalización mejora el SPI y el TDAH)⁸ y la participación de sistemas dopaminérgicos cerebrales, aunque los estudios genéticos no aportan datos concluyentes que vinculen estos dos trastornos. Desde el punto de vista clínico, el SPI puede agravar los síntomas de TDAH y viceversa, por lo que es muy recomendable realizar un despistaje en ambos sentidos y un abordaje terapéutico específico porque el tratamiento del SPI mejora los síntomas del TDAH y el tratamiento del TDAH no empeora el SPI⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico del SPI es clínico¹ y los criterios se muestran en la tabla 1 pero se deben plantear diferentes abordajes para realizar una correcta anamnesis. En menores de 6 años, que no pueden expresar lo que sienten, debemos recurrir a los datos de la anamnesis y al PSG para detectar los PLM. En todos los pacientes se deben constar los antecedentes médicos y las características del desarrollo psicomotor del paciente, tratamientos, características del sueño, comportamiento durante el día y el nivel del rendimiento escolar. Debe realizarse una exploración clínica com-

pleta, que suele ser normal (salvo la intranquilidad objetivada durante la consulta o la presencia de signos sugestivos de patología subyacente).

Además deben realizarse algunas pruebas complementarias:

- Análítica completa, incluyendo determinación de hierro y ferritina, que es fundamental para evaluar si es necesario iniciar un tratamiento con suplementos orales de hierro, aunque es necesario tener en cuenta que puede existir una falsa elevación de la ferritina cuando existen procesos inflamatorios o infecciosos (es un reactante de fase aguda). Con esta prueba es posible detectar la presencia de problemas médicos que pueden ser causa de SPI.
- Polisomnografía, que permite la identificación y cuantificación de los PLM y descarta la existencia de otros trastornos de sueño (p. ej., apneas de sueño). Estos movimientos pseudoperiódicos se identifican en el PSG con los mismos criterios que en los adultos, y el hallazgo de 5 o más PLM por hora de sueño se considera patológico en menores de 13 años, con marcada variabilidad noche a noche^{9,10}.
- Otros tests: actigrafía (sistema de registro portátil de los movimientos mediante un acelerómetro, que permite analizar el patrón sueño-vigilia y los PLM) y test de inmovilización sugerida (valora el grado de incomodidad y los PLM durante la vigilia previa al sueño).
- Se debe investigar si existen trastornos comórbidos u otras patologías cuyas manifestaciones sean similares al SPI, en algún caso relacionado genéticamente con el SPI, como ocurre con los “dolores de crecimiento”¹¹. (Tabla 2).

La frecuencia y gravedad de los síntomas del SPI es fundamental para determinar el impacto clínico de la enfermedad y la necesidad de tratamiento.

Tratamiento

El abordaje del SPI en niños es difícil. Igual que en los adultos, siempre debe ser individualizado, aunque es fundamental llegar a un diagnóstico correcto. La decisión de tratar o no tratar depende de la gravedad de los síntomas, de las repercusiones en el sueño y del impacto en la calidad de vida del paciente. En cuanto al tratamiento de los PLM, existe menos acuerdo.

a) Medidas generales y conservadoras

En todos los casos existen una serie de medidas generales y conservadoras que pueden ayudar: a) horario regular de sueño; b) reducir las actividades estimulantes antes de ir a la cama (TV, videojuegos, ejercicio intenso); c) realizar ejercicio de forma moderada, y d) evitar todo aquello que incrementa el SPI: falta de sueño, ferropenia, cafeína, algunas medicaciones (antihistamínicos, antidepresivos serotoninérgicos, neurolépticos). El apoyo familiar y escolar es fundamental para mantener una adecuada higiene de sueño y para que los profesores entiendan que el niño se mueve porque necesita moverse y no por un desajuste comportamental. Medidas simples, como permitirle que salga a dar un paseo durante una clase, son suficientes para reducir las molestias en las piernas.

b) Suplementos orales de hierro

Se ha demostrado que el aporte de suplementos orales de hierro mejora los síntomas del SPI en adultos y en la población pediátrica, por lo que en estos últimos se recomienda iniciar el tra-

Se debe investigar si existen trastornos comórbidos u otras patologías cuyas manifestaciones sean similares al SPI, en algún caso relacionado genéticamente con el SPI, como ocurre con los “dolores de crecimiento”.

Se ha demostrado que el aporte de suplementos orales de hierro mejora los síntomas del SPI en adultos y en la población pediátrica.

Iniciar tratamiento: si la concentración de ferritina es < 50 mcg/dl.

tamiento si la concentración de ferritina sérica es inferior a 50 µg/L¹², tomando este parámetro con precaución (porque es un reactante de fase aguda y se incrementa ante una infección o inflamación)¹². En niños de más de 6 años de edad, se recomienda un aporte de hierro elemental durante 3 meses para normalizar los depósitos de hierro y, posteriormente, realizar controles hematológicos periódicos.

c) Tratamiento farmacológico

La decisión de usar una medicación en la población pediátrica es difícil porque, en menores de 18 años, no existen tratamientos autorizados. Se debe valorar el riesgo potencial y el beneficio que puede aportar en la calidad de vida, pero se han usado diferentes fármacos con muy buenos resultados y excelente tolerancia. Aunque no existen estudios controlados, se han publicado varios trabajos que avalan la eficacia de los fármacos dopaminérgicos en el SPI pediátrico^{4,13}.

- Los fármacos dopaminérgicos son el tratamiento de primera elección en adultos con SPI. En pediatría, la levodopa-carbidopa se ha utilizado en algunos casos, en dosis de 100-200 mg/día. El ropinirol (0,5-4 mg/día), el pramipexol (0,125-0,75 mg/día) y la rotigotina (1-2 mg/24 horas en parches transdérmicos) son agonistas dopaminérgicos no ergóticos que están aprobados para el tratamiento del SPI en adultos. Entre los posibles efectos adversos se incluyen somnolencia diurna, náuseas, vómitos, hipotensión ortostática y el agravamiento de los síntomas después del inicio de la medicación con estos fármacos (*augmentation*, en inglés), este último no descrito en niños. De todos modos existen pocos estudios que hayan analizado los datos referentes al uso de dopaminérgicos a largo plazo en la población pediátrica.
- La clonidina es un agonista alfa adrenérgico muy útil cuando existe una marcada dificultad para iniciar el sueño en el SPI pediátrico y se administra en una dosis de 0,05-0,4 mg a la hora de acostarse.
- La gabapentina (100-400 mg/día) o el clonazepam (0,5-2 mg/día) son antiepilépticos muy utilizados en niños que consiguen reducir las molestias y los PLM (clonazepam)¹³.
- Tratamiento de los trastornos comórbidos:
 - Depresión, ansiedad: se aconseja el uso de bupropión (inhibe la recaptación de dopamina)¹⁴ o los propios agonistas dopaminérgicos, con propiedades antidepressivas.
 - TDAH: los fármacos dopaminérgicos son muy útiles y mejoran los síntomas del TDAH, incluso en niños tratados previamente que no respondieron a estimulantes¹⁵. Por otra parte, la medicación estimulante utilizada en niños con TDAH no empeora los síntomas de SPI ni el sueño^{6,16}. Cuando existe ferropenia, la administración de suplementos de hierro ha demostrado ser eficaz en ambos trastornos⁹. No existen estudios concluyentes que demuestren un efecto beneficioso con el uso de dopaminérgicos en la reducción de los PLM asociados al TDAH, aunque sí disminuyen con suplementos orales de hierro¹⁷.

En general, no existen estudios a largo plazo en el SPI pediátrico, pero se ha objetivado que el SPI precoz tiene un curso más crónico y progresivo, con posibles remisiones si los síntomas son de leve intensidad.

Tablas y Figuras:

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de piernas inquietas

Criterios esenciales en adultos o mayores de 13 años (A + B + C + D)

- A. Urgencia para mover las piernas, generalmente acompañada por sensaciones desagradables
- B. Los síntomas comienzan o empeoran durante períodos de reposo o inactividad
- C. Las molestias mejoran total o parcialmente por movimientos como caminar, agacharse, estirarse, etc., y mientras dicha actividad persiste
- D. Los síntomas empeoran o sólo ocurren durante la tarde o la noche

Criterios diagnósticos de SPI DEFINITIVO en niños de 2-12 años (A + B) o (A + C)

- A. El niño cumple los cuatro criterios esenciales de SPI y
- B. El niño describe con sus propias palabras una situación consistente en malestar en las piernas (el niño puede usar términos como "querer correr", "arañas", "cosquillas", "patadas", o "demasiada energía en mis piernas" para describir los síntomas)
- C. Están presentes dos de los tres siguientes criterios de apoyo:
 - Alteración del sueño
 - Un padre o hermano gemelo con SPI definitivo
 - El niño tiene un índice patológico de movimientos periódicos de las piernas (5 o más por hora de sueño)

OTRAS CATEGORÍAS (Reservadas para investigación clínica en menores de 18 años o pacientes que no pueden expresar los síntomas)

SPI PROBABLE

- SPI probable tipo 1:
 - A. El niño cumple todos los criterios esenciales de SPI en adultos excepto el criterio D (componente circadiano con agravamiento vespertino) y
 - B. El niño tiene un padre o hermano gemelo con SPI definitivo
- SPI probable tipo 2:
 - A. Se observa que el niño tiene manifestaciones conductuales de malestar en las extremidades inferiores cuando está sentado o acostado, acompañadas de movimientos motores de la extremidad afectada. El malestar tiene características de los criterios B, C y D de los adultos (es decir, empeora durante el reposo y la inactividad, se alivia con el movimiento y empeora durante la tarde-noche) y
 - B. El niño tiene un padre o hermano gemelo con SPI definitivo

SPI POSIBLE: El paciente no cumple los criterios de "SPI definitivo" o "SPI probable", pero presenta un trastorno por movimientos periódicos de las piernas y tiene familiares (padres, hermanos gemelos) con SPI definitivo

Fuente: Allen RP et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations an epidemiology. A report from The Restless legs Syndrome diagnosis and epidemiology workshop and the National Institutes of Health. *Sleep Medicine* 2003;4:101-19, International Classification of Sleep Disorders, 2005.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del síndrome de piernas inquietas en pediatría

1. TDAH:	Las manifestaciones diurnas del síndrome de piernas inquietas se confunden con síntomas del TDAH porque algunos niños con SPI son incapaces de permanecer sentados en clase, se muestran "hiperactivos" y no atienden, por lo que son diagnosticados como TDAH
2. Incomodidad posicional	
3. Dolores del crecimiento (DC):	Molestias recurrentes mal definidas, a veces dolorosas, que se manifiestan en las piernas y a la hora de acostarse, sin limitación funcional ni inflamación y se presentan con mayor frecuencia cuando existen antecedentes familiares, aunque no se alivian con los movimientos y sí lo hacen con el masaje y con analgésicos. Los DC aparecen hasta en un 85% de los niños con SPI (64% en niños sin SPI) y existe mayor proporción de SPI en adultos si han sufrido DC en su infancia
4. Tics motores:	Movimientos involuntarios rápidos, bruscos y repetidos, no dolorosos, que aparecen durante el día
5. Dolores musculares:	Dolor relacionado con el ejercicio, sin patrón circadiano y no se alivian con el movimiento
6. Calambres musculares:	Contracciones dolorosas bruscas, breves e involuntarias, palpables, localizadas en una pantorrilla. Habitualmente nocturnos, se resuelven espontáneamente o con masaje
7. Patología ósea	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Osgood-Schlatter: dolor a la palpación de la región anterior de la tibia en varones adolescentes. Mejoran con reposo y analgésicos - Condromalacia patelar: degeneración del cartílago que se encuentra debajo de la rótula, que cursa con dolor al subir o bajar escaleras
8. Acatisia:	Sensación de intranquilidad (hipercinesia) en extremidades inferiores, que aparece estando sentado (no tumbado) y se alivia con el movimiento. Puede aparecer tras la administración de neurolépticos
9. Otros:	<p>Enfermedades dermatológicas, reumatológicas, polinemopatía periférica, radiculopatía o miopatía. En ocasiones, los movimientos periódicos de las piernas deben diferenciarse del mioclono hípnic (sacudidas aisladas al inicio del sueño), crisis mioclónicas o parasomnias</p> <p>TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad</p>

Fuente: Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents-the Peds REST study. *Pediatrics* 2007;120(2):253-66.

Bibliografía:

1. American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders*. 2ª ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
2. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents—the Peds REST study. *Pediatrics* 2007;120(2):253-66.
3. Muhle H, Neumann A, Lohmann-Hedrich K, Lohnau T, Lu Y, Winkler S, Waltz S, Fischenbeck A, Kramer PL, Klein C, Stephani U. Childhood-onset restless legs syndrome: clinical and genetic features of 22 families. *Mov Disord* 2008;23(8):1113-21.
4. Picchietti DL, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep Med* 2008;9(7):770-81.
5. Peirano P, Algarin C, Chamorro R, Manconi M, Lozoff B, Ferri R. Iron deficiency anemia in infancy exerts long-term effects on the tibialis anterior motor activity during sleep in childhood. *Sleep Med*. 2012 Sep;13(8):1006-12.
6. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; 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):101-19.
7. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*. 1998;13(12):588-94.
8. Konofal E, Lecendreux M, Deron J et al. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol* 2008;38(1):20-6.
9. Picchietti MA, Picchietti DL, England SJ et al. Children show individual night-to-night variability of periodic limb movements in sleep. *Sleep*. 2009;32(4):530-5.
10. Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Casey KR. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. *Sleep*. 2012 Nov 1;35(11):1467-73.
11. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB; International Restless Legs Syndrome Study Group. 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 Aug;15(8):860-73.
12. Mindell JA, Owens J. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. En: Mindell JA, Owens J. *A Clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010; p.116-130.
13. Mindell JA, Emslie G, Blumer J et al. Pharmacologic management of insomnia in children and adolescents: consensus statement. *Pediatrics* 2006;117(6):e1223-32.
14. Picchietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005;28(7):891-8.
15. Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatr Neurol* 2000;22(3):182-6.
16. Tomás Vila M, Aleu Pérez-Gramunt M, Beseler Soto B, Benac Prefasi M, Pantoja Martínez J, Pitarich Castellano I. Methylphenidate and sleep: Results of a multicentre study on a population of children with attention deficit hyperactivity disorder. *An Pediatr (Barc)* 2010;73(2):78-83.
17. Ferri R, Bruni O, Novelli L, Picchietti MA, Picchietti DL. Time structure of leg movement activity during sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of levodopa. *Sleep Med*. 2013 Apr;14(4):359-66.