



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Programa de Doctorado en  
Biomedicina e Investigación Traslacional

**Evaluación de los patrones de sueño en niños con  
TDAH de nuevo diagnóstico comparado con  
controles sanos**

TESIS DOCTORAL

Autora:

**Marta Chamorro Fernández**

**José Pablo Lara Muñoz**

Director y tutor

**José Ángel Alda Díez**

Director

Memoria presentada para optar al título de  
Doctor en Medicina por la  
Universidad de Málaga


Málaga, 2018





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Marta Chamorro Fernández

 <http://orcid.org/0000-0002-7344-189X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



Marta Chamorro Fernández

Código ORCID identificador: 0000-0002-7344-189X,

<https://orcid.org/0000-0002-7344-189X>

D. José Pablo Lara Muñoz, tutor y director, Profesor Titular de Fisiología y Director de la Unidad de Neurofisiología Cognitiva del Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias de la Universidad de Málaga.

D. José Angel Alda Díez, director, Doctor en Medicina y Cirugía, Coordinador de la Unidad de TDAH del Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona.

CERTIFICAN:

Que Doña Marta Chamorro Fernández, ha realizado personalmente y bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral **“Evaluación de los patrones de sueño en niños con TDAH de nuevo diagnóstico comparado con controles sanos”**, habiendo los que los suscriben revisado y avalado esta Tesis y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Fdo: José Pablo Lara Muñoz

José Angel Alda Díez



Málaga, octubre de 2018



# Agradecimientos



Quiero expresar mi agradecimiento y gratitud a todas las personas que de alguna forma han contribuido a que este trabajo de Tesis Doctoral llegue a culminarse, pero especialmente quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los Directores:

En primer lugar, al Profesor D. José Pablo Lara Muñoz, que durante todo este tiempo y gracias a sus conocimientos, me ha orientado, aconsejado y apoyado para la consecución de este trabajo, animándome en los momentos de mayor dificultad a mejorar en mis valores y conocimientos científicos, algo absolutamente necesario para la culminación de este estudio.

Al Doctor D. Jose Angel Alda, coordinador de la Unidad de TDAH del Hospital Sant Joan de Deu, cuyos conocimientos, formación e interés por la docencia e investigación han servido de apoyo imprescindible para que tenga éxito en la finalización de este trabajo.

A mis compañeros de trabajo en el Centro de Salud Mental Comunitario de Mollet, en especial a mis compañeras Inmaculada, Marta y Anna por su sincero interés en la evolución de este trabajo y sus palabras de ánimo.

A Enrique, gracias por tu comprensión, apoyo y consejos en los buenos y malos momentos.

A mis padres, Jesús y Marisa, en especial a tí mamá, por estar en todo momento apoyándome para que comenzara mi formación como doctora, inculcándome la filosofía del trabajo duro y del esfuerzo y sin los cuales no hubiera llegado a ser la persona que soy hoy día.



Por último, a los pacientes, que son los verdaderos protagonistas, y sin los cuales, no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

# Tabla de contenido



# Contenido

Agradecimientos.....	6
Tabla de contenido.....	10
Tablas .....	18
Figuras .....	20
Abreviaturas.....	22
Resumen .....	26
1. Introducción.....	30
1.1 Trastorno por déficit de atención e hiperactividad .....	32
1.1.1 Definición .....	32
1.1.2 Historia del TDAH .....	32
1.1.3 Epidemiología/Prevalencia.....	33
1.1.4 Neurobiología .....	35
1.1.5. Etiología .....	42
1.1.6. Síntomas clínicos y diagnóstico .....	51
1.1.7 Comorbilidad.....	52
1.1.8 Tratamiento.....	57
1.2 Sueño normal.....	58



1.2.1. Conceptos generales: arquitectura del sueño.....	58
1.2.2. El sueño como ritmo biológico.....	59
1.2.3. El sueño en la infancia y adolescencia .....	59
1.2.4. Funciones del sueño .....	61
1.3. Alteraciones del sueño en la infancia y la adolescencia.....	63
1.3.1 Introducción y clasificación.....	63
1.4 TDAH y alteraciones del sueño .....	74
1.4.1 Introducción.....	74
1.4.2 Prevalencia de los trastornos del sueño en el TDAH .....	75
1.4.3 Medición del sueño en TDAH.....	76
1.4.4 Asociación de los problemas de sueño con los subtipos de TDAH .....	83
1.4.5 Relación de los diferentes trastornos del sueño con el TDAH.....	83
1.4.6 Modelo conceptual de las interacciones entre el TDAH y las alteraciones del sueño.....	87
1.4.7 Modelo biopsicosocial y contextual para el estudio de las alteraciones del sueño en el TDAH .....	90
2 Hipótesis .....	98
3 Objetivos.....	102

3.1	Objetivos generales.....	104
3.2	Objetivos específicos.....	104
4	Material y métodos.....	106
4.1	Sujetos del estudio.....	108
4.1.1	Población de estudio.....	108
4.1.2	Criterios de inclusión y exclusión.....	109
4.1.3	Instrumentos de evaluación.....	110
4.2	Procedimiento.....	114
4.3	Equipo y material empleado.....	116
4.3.1	Cuaderno de recogida de datos.....	116
4.4	Análisis estadístico.....	121
4.4.1	Análisis de las variables sociodemográficas en casos y controles.....	121
4.4.2	Análisis del perfil de enfermedad en casos y controles.....	121
4.4.3	Análisis de las alteraciones en el sueño mediante métodos objetivos (actigrafía) y subjetivos (escala SDSC) en casos y controles.....	122
4.4.4	Análisis de los factores biopsicosociales en casos y controles y su relación con las características objetivas y subjetivas del sueño.....	122
4.4.5	Análisis de regresión.....	124

5	Resultados.....	126
5.1	Características sociodemográficas en casos y controles .....	128
5.2	Perfil de enfermedad en casos y controles .....	130
5.3	Malestar emocional parental en casos y controles.....	132
5.4	Características del sueño mediante métodos objetivos (actigrafía) en casos y controles. ....	134
5.5	Características del sueño mediante métodos subjetivos (escala Sleep Disturbance Scale in Children, SDSC) en casos y controles .....	135
5.6	Relación entre los factores bio-psico-sociales y las características del sueño medidas por métodos objetivos (actigrafía) en casos y controles. ....	136
5.6.1	Factores biológicos.....	137
5.6.2	Factores psicológicos.....	138
5.6.3	Factores socio-familiares .....	138
5.7	Relación entre los factores bio-psico-sociales y las alteraciones del sueño medidas por métodos subjetivos (escala SDSC) en casos y controles .....	142
5.7.1	Factores biológicos.....	142
5.7.2	Factores psicológicos.....	143
5.7.3	Factores socio-familiares .....	144
5.8	Análisis de regresión .....	151

5.8.1	Relación de las variables predictoras de las alteraciones de sueño objetivas (actigrafía) en los casos .....	151
5.8.2	Relación de las variables predictoras de las alteraciones de sueño subjetivas (escala SDSC) en los casos.....	152
6	Discusión .....	156
6.1	Aspectos generales .....	158
6.2	Sujetos del estudio y metodología .....	160
6.3	Características sociodemográficas de casos y controles .....	162
6.4	Perfil de enfermedad de los casos .....	163
6.5	Malestar emocional parental en casos y controles.....	163
6.6	Características del sueño medidas por métodos subjetivos y objetivos en casos y controles .....	165
6.6.1	Medidas objetivas de sueño.....	167
6.6.2	Medidas subjetivas de sueño .....	170
6.7	Relación de los factores biopsicosociales con el perfil actiográfico del sueño en casos y controles.....	174
6.7.1	Factores biológicos.....	174
6.7.2	Factores psicológicos/psiquiátricos: comorbilidad.....	178
6.7.3	Factores socio-familiares .....	179





6.8 Factores biopsicosociales en casos y controles y su relación con las alteraciones subjetivas del sueño .....	182
6.8.1 Factores biológicos .....	182
6.8.2 Factores psicológicos/psiquiátricos: comorbilidad.....	184
6.8.3 Factores socio-familiares .....	188
6.9 Consideraciones finales .....	194
6.10 Limitaciones .....	196
6.11 Puntos fuertes .....	200
6.12 Implicaciones para la práctica clínica y la investigación .....	201
9. Conclusiones.....	206
10. Referencias .....	210

# Tablas

Tabla 1. Historia del TDAH .....	33
Tabla 2. Resumen de los factores etiológicos del TDAH .....	42
Tabla 3. Clasificación de los Trastornos del sueño según ICSD-3 .....	64
Tabla 4. Prevalencia de los trastornos del sueño en la infancia y adolescencia .....	65
Tabla 5. Características sociodemográficas de la muestra .....	129
Tabla 6. Perfil de enfermedad en casos y controles .....	132
Tabla 7. Malestar emocional medido a través del cuestionario GHQ en los padres de los niño/as con y sin TDAH .....	133
Tabla 8. Media semanal de los valores de los parámetros de actigrafía en casos y controles .....	135
Tabla 9. Valores de la escala de SDSC en casos y controles .....	136
Tabla 10. Correlación entre el patrón de sueño actiográfico y las variables bio-psico-sociales en casos .....	140
Tabla 11. Correlación entre el patrón de sueño actiográfico y las variables bio-psico-sociales en controles .....	141
Tabla 12. Correlación entre la escala SDSC y las variables bio-psico-sociales en los casos .....	148

Tabla 13. Correlación entre la escala SDSC y las variables bio-psico-sociales en los controles ..... 150

Tabla 14. Escala SDSC y las variables dependientes en el grupo TDAH..... 155

# Figuras

Figura 1 Percentiles para el tiempo total de horas de sueño desde los primeros meses de vida hasta la adolescencia.....	60
Figura 2. Modelo conceptual de los modos de interacción TDAH-sueño.....	88
Figura 3. Modelo biopsicosocial y contextual para el estudio de las alteraciones del sueño en el TDAH .....	91



# Abreviaturas



TDAH: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad  
TND: Trastornos del Neurodesarrollo  
DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales  
CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades  
TDD: Teoría del Desarrollo Dinámico  
TNe: Teoría Neuroenergética  
CPF: Corteza Prefrontal  
DRD4: Gen del Receptor de la Dopamina D4 (*D4Dopamine Receptor gene*)  
DRD1: Gen del Receptor de la Dopamina D1 (*D1Dopamine Geceptor gene*)  
DAT1: Transportador 1 de la Dopamina (*Dopamine Transporter gene*)  
RM: Resonancia Magnética  
RMf: Resonancia Magnética funcional  
CPT: Test de Ejecución Continua de Conners (*Conners Continuous Performance Test*)  
COMT: Enzima catecol-O-metiltransferasa  
Val158Met: Polimorfismo del gen Valina/Meteonina en el codón 158  
NA: Noradrenalina  
ADRA2A: Gen del Receptor Noradrenérgico  $\alpha$ 2A (*Noradrenaline Receptor Gene  $\alpha$ 2A*)  
ADRA2C: Receptor Noradrenérgico  $\alpha$ 2C (*Noradrenaline Receptor Gene  $\alpha$ 2C*)  
DBH: Dopamina  $\beta$ -hidroxilasa  
5-HTT: Transportador 5 de la Serotonina (*Serotonin Transporter Gene*)  
CGH: Hibridación Genómica Comparativa (*Comparative Genomic Hybridation*)  
NGS: Secuenciación de siguiente generación (*Next generation sequencing*)  
CNV: Variaciones en el Número de Copias (*Copy Number Variations*)  
QTL: Loci de Rasgos Cuantitativos (*Quantitative Trait Loci*)  
CI: Coeficiente intelectual  
TND: Trastorno Negativista Desafiante  
TC: Trastorno de Conducta  
TA: Trastornos de Ansiedad  
TOC: Trastorno Obsesivo-Compulsivo  
TB: Trastorno Bipolar  
TAp: Trastornos del Aprendizaje  
TEA: Trastornos del Espectro Autista  
REM: Movimientos Oculares Rápidos (*Rapid Eye Movement*)  
NREM: Sin Movimientos Oculares Rápidos (*Non Rapid Eye Movement*)



ICSD: Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (*International Classification of Sleep Disorders*)

CO2: Dióxido de Carbono

CPAP: Mascarilla de presión positiva continua (*Continuous positive airway pressure*)

TM: Trastornos del movimiento

PSG: Polisomnografía

MSLT: Test de latencia múltiple del sueño (*Multiple Sleep Latency Test*)

PLMS: Síndrome de movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (*Periodic limb movements in sleep*)

CSHQ: Cuestionario Infantil de Hábitos de Sueño (*Children Sleep Habits Questionnaire*)

CSBS: Escala de Conducta del Sueño de la Infancia (*Children Sleep Behavioral Scale*)

SDSC: Escala de Trastornos del Sueño para Niños (*Sleep Disorder Scale for Children*)

SAHOS: Síndrome de Apnea-hipopnea Obstructiva del Sueño

SPI: Síndrome de Piernas Inquietas

MESC: Escala de Matutinidad-Vespertinidad para Niños (*Morningness-Eveningness Scale for Children*)

K-SADS-PL: Entrevista para la evaluación de trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar: actual y a lo largo de la vida (*Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime*)

C-GAS: Escala de Evaluación Global para Niños (*Children's Global Assessment Scale*)

# Resumen



## Evaluación de los patrones de sueño en niños con TDAH de nuevo diagnóstico comparado con controles sanos

**Introducción:** Los problemas del sueño son comunes en niños diagnosticados de TDAH, sin embargo, los estudios que examinan dicha asociación muestran resultados inconsistentes<sup>1</sup>. **Objetivos:** Caracterización de los patrones de sueño en niños de reciente diagnóstico de TDAH sin tratamiento farmacológico comparado con niños sanos utilizando actigrafía y la escala Sleep Disorder Scale for Children (SDSC). Análisis de la influencia de los factores biopsicosociales en las características del sueño de los niños TDAH y controles sanos **Resultados:** El 55% de los niños con TDAH presentaba alteraciones en el sueño según la puntuación total de la escala SDSC en comparación con un 3.33% de los sanos. Los niños con TDAH presentan según las subescalas de SDSC, mayores problemas en el inicio y mantenimiento del sueño ( $p<0.001$ ), mayores problemas respiratorios ( $p=0.003$ ), más alteración de la transición sueño-vigilia ( $p<0.001$ ), excesiva somnolencia diurna ( $p<0.001$ ) e hiperhidrosis del sueño ( $p=0.001$ ). Sin embargo, no se observan diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los parámetros de la actigrafía. No se han encontrado asociaciones significativas entre los parámetros de la actigrafía y los factores biopsicosociales. Las variables que predicen mayores alteraciones subjetivas de sueño en el grupo de los niños con diagnóstico de TDAH son los trastornos de ansiedad ( $B=11.29$ ;  $t=3.74$ ;  $p<0.01$ ) y los trastornos por tics comórbidos ( $B=11.74$ ;  $t=2.28$ ;  $p=0.03$ ); la presencia de síntomas de somatización en la madre ( $B=3.25$ ;  $t=4.73$ ;  $p<0.01$ ) y los síntomas de depresión en la madre ( $B=-2.16$ ;  $t=-2.10$ ;  $p=0.04$ ). **Conclusiones:** Los resultados del análisis del sueño en los niños con TDAH resultan dispares según se midan por métodos objetivos o subjetivos. A través de la actigrafía no se encuentran alteraciones en el sueño, mientras que, por métodos subjetivos, los niños diagnosticados de TDAH presentan, mayor somnolencia excesiva diurna y más problemas en el inicio y mantenimiento del sueño. Las alteraciones subjetivas del sueño pueden estar mediadas por factores biopsicosociales, como la comorbilidad y la patología mental parental. Para una correcta evaluación del sueño en niños diagnosticados de TDAH, es importante el análisis socio-familiar y la combinación de varios métodos de medida.



# 1.Introducción



## 1.1 Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

### 1.1.1 Definición

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo (TND) más frecuentes y heterogéneos desde el punto de vista clínico. Sintomatológicamente se caracteriza por presentar déficit atencional, hiperactividad e impulsividad inapropiados desde el punto de vista evolutivo. El déficit atencional se define como la dificultad para mantener la atención durante un determinado periodo de tiempo. La hiperactividad como una excesiva actividad motora y la impulsividad como la falta de control o la incapacidad para inhibir una conducta. Existe una amplia variabilidad sintomática derivada de la diferente severidad de los síntomas cardinales, la disfunción ejecutiva asociada en muchos de los casos, la elevada comorbilidad, así como con el compromiso ambiental que el TDAH genera.

### 1.1.2 Historia del TDAH

En la historia del TDAH pueden distinguirse tres periodos históricos si se tiene en cuenta la terminología, las descripciones clínicas y los planteamientos etiopatogénicos. Los diferentes periodos se resumen en la siguiente tabla:



**Tabla 1.** Historia del TDAH

<b>Primer periodo, 1798-1914: los orígenes del cuadro clínico</b>		
1798	Crichton	Incapacidad para mantener la atención
1896	Bourneville	Describe el niño inestable
1901	Demoor	Se refiere a la corea mental
1902	Stil	Cuadro clínico que atribuye a defectos en el control moral
1905	Boncour	Describe la inestabilidad motriz y psíquica
1914	Heuyer	Destaca los trastornos del comportamiento
<b>Segundo periodo, 1915-1936: a la búsqueda de la etiología</b>		
1922	Hohmann	Encefalitis letárgica
1923	Sante de Santis	Conflictos de la personalidad en formación
1925	Wallon	Alteración de la subcorteza integradora
1932	Kramer y Pollnow	Síndrome hiperkinético de la infancia
1930	Gourevitch y Ozteretski	Constitución inestable
1932	Pierre Male	Deficiencias neurológicas y de la constitución emotiva y condicionamientos sociales
1934	Kahn y Cohen	Lesión del tronco cerebral y problemas de adaptación de los padres
<b>Tercer periodo, 1937-1965: del daño cerebral mínimo al TDAH</b>		
1937	Bradley	Descubre el efecto terapéutico de la bencedrina
1941	Strauss y Werner	Daño cerebral mínimo
1962	Clemens y Peters	Disfunción cerebral mínima
1965	CIE-9	Síndrome hiperkinético de la infancia
1968	DSM-II	Reacción hiperactiva
1980	DSM-III	Trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad
1987	DSM-III-R	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad
1994	DSM-IV	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad

*La reproducción de la tabla respeta los derechos copyright. Aparece en: Mardomingo MJ. Tratado de Psiquiatría del niño y del adolescente. Madrid: Diaz de Santos, 2015:579-630*

### 1.1.3 Epidemiología/Prevalencia

El TDAH es el problema más frecuente en la neurología del desarrollo y uno de los motivos más prevalentes en la consulta neuropsiquiátrica. La prevalencia de este trastorno se sitúa aproximadamente en el 6% (3-10%)<sup>2 3</sup>. Estos datos concuerdan con los observados en los estudios españoles, donde se ha estimado una prevalencia aproximada del 6,8% en diferentes provincias<sup>4</sup>. La variabilidad en la prevalencia puede deberse a la utilización de criterios diagnósticos diferentes<sup>5</sup>. Los criterios de la Clasificación

Internacional de las Enfermedades en su décima versión (CIE-10)<sup>6</sup> exigen que la presentación clínica de los síntomas debe ser multiambiental, provocar una clara disfuncionalidad y la comorbilidad es básicamente excluyente. En contrapartida, los criterios del DSM son más flexibles, admitiendo el diagnóstico cuando los síntomas aparecen en dos o más ambientes, aunque no tienen por qué observarse en todos; así como se acepta la presencia de comorbilidad. Incluso dependiendo de la versión del DSM empleada, se obtienen prevalencias diferentes en una misma población. Estudios de revisión han mostrado una prevalencia estimada del TDAH según el DSM-III, DSM-III-R y DSM-IV del 5,6%, 4,7% y 7,7%<sup>7</sup>. Los cambios en la quinta edición del DSM (DSM 5)<sup>8</sup>, particularmente en los apartados relacionados con la edad o la disfunción, parecen favorecer prevalencias más altas a priori.

#### 1.1.3.1 Diferencias por género

La relación según el sexo muestra mayor prevalencia en niños que en niñas. Los estudios reflejan relaciones de 2:1 a 6:1 (niños: niñas)<sup>9</sup>. Estas diferencias están muy condicionadas por el tipo de estudio y las características sintomáticas de las niñas, cuya hiperactividad e impulsividad es habitualmente menor<sup>10</sup>. Las diferencias más significativas se encuentran en el subtipo hiperactivo-impulsivo (4:1), reduciéndose en el subtipo inatento (2:1)<sup>11</sup>. En estudios realizados en adolescentes o adultos<sup>12</sup>, en los cuales el componente de hiperactividad disminuye considerablemente, la relación entre mujeres y varones puede llegar a igualarse.

## 1.1.4 Neurobiología

### 1.1.4.1 Modelos neurocognitivos y neurobiológicos

A lo largo de la historia y de la investigación se han ido desarrollando diversas teorías explicativas para justificar los déficits y los síntomas del TDAH.

#### Modelos lineales de causa única:

Dichos modelos asumían que la alteración de un único proceso psicológico causaba todos los síntomas y los comportamientos disfuncionales propios del trastorno

- Modelo de disfunción ejecutiva de Barkley<sup>13</sup>. En el que se postula que distintos factores genéticos y ambientales (principalmente relacionados con el embarazo y el parto) provocan una disfunción del sistema dopaminérgico con especial afectación de la vía mesocortical (fundamentalmente, corteza prefrontal lateral, estriado dorsal y corteza cingulada anterior dorsal), que a su vez causa un déficit primario en el control inhibitorio. Este pobre control inhibitorio sería el responsable de un desarrollo y funcionamiento anómalo de otros procesos ejecutivos como la memoria de trabajo no verbal, la memoria de trabajo verbal (internalización del lenguaje), la autorregulación del afecto (motivación y emoción) y la planificación y resolución de problemas.
- Teoría de la aversión a la demora de Sonuga-Barke<sup>14</sup>. Sostenía que los niños con TDAH eligen una recompensa inmediata frente a una recompensa demorada, a pesar de que esta última sea mayor o mejor que la primera, pero únicamente cuando esta elección lleva asociada una disminución del tiempo de espera.

Escapar a la demora constituiría el principal reforzador (en este caso, negativo) que mantiene este comportamiento, ya que según el modelo las personas con TDAH perciben la demora como algo aversivo o desagradable debido a que tienen un gradiente de demora de la recompensa más corto. La elección impulsiva de la gratificación inmediata no se originaría por un pobre control inhibitorio, sino por el rechazo que les produce tener que esperar a una recompensa demorada en el tiempo. Este modelo predice además que en las situaciones en las que no sea posible reducir la espera hasta conseguir la recompensa demorada, las personas con TDAH intentarán reducir la experiencia subjetiva de espera dirigiendo su atención a otros estímulos e incrementando el nivel de estimulación a través del movimiento (hiperactividad). Por tanto, los síntomas característicos del TDAH (impulsividad, inatención e hiperactividad) estarían causados por una disfunción motivacional primaria. El modelo de la aversión a la demora predice alteraciones en la vía mesolímbica dopaminérgica, principalmente en las regiones ventrales del estriado, corteza cingulada anterior ventral y regiones orbitales de la corteza prefrontal.

#### Modelos duales:

- Teoría de la doble vía de Sonuga-Barke<sup>15</sup>: aceptaba que en el TDAH podían estar alterados dos procesos psicológicos distintos e independientes: función ejecutiva y procesamiento de la recompensa. La elección impulsiva de la recompensa pequeña e inmediata frente a la de mayor valor, pero demorada, se explica ahora no sólo por una aversión a la demora sino también por un pobre control inhibitorio (los pacientes eligen la recompensa inmediata de forma impulsiva por un pobre control inhibitorio).

### Modelos de múltiples causas o déficits:

- Modelo de triple vía de Sonuga-Barke<sup>16</sup>. Una actualización de su teoría, proponiendo un modelo que incorpora el procesamiento temporal como otro posible proceso psicológico alterado en el TDAH. El déficit en el procesamiento temporal (p. ej., en la estimación del tiempo) estaría asociado con una alteración en otros sistemas cerebrales fuera del circuito ejecutivo y motivacional en el que posiblemente juegue un papel importante el cerebelo.
- Teoría del desarrollo dinámico (TDD)<sup>17</sup>: La teoría sostiene que un bajo nivel general de dopamina en la vía mesolímbica sería el responsable de la presencia de un gradiente de demora de la recompensa más corto y pronunciado en las personas con TDAH que provocaría que las conductas deseadas no se logren recompensar a tiempo. Además, predice una deficiente extinción de comportamientos inadecuados. Aunque centrada en su inicio en el sistema dopaminérgico mesolímbico, la TDD incluyó posteriormente a otras vías dopaminérgicas cuya hipoactivación estaría vinculada con distintas dificultades atencionales y ejecutivas (vía mesocortical) así como con problemas de aprendizaje no declarativo, memoria y coordinación y modulación de la actividad motora (vía nigroestriada).
- Teoría neuroenergética (TNe)<sup>18</sup>: pretende explicar algunas de las disfunciones típicamente observadas en pacientes con TDAH, como la baja capacidad de memoria de trabajo, la inatención, el deficiente procesamiento temporal o la baja velocidad de procesamiento. Sostiene que, en el TDAH, estas disfunciones se originarían por un insuficiente suministro energético (lactato) a las neuronas

cuando las demandas del entorno lo requieren (p. ej., cuando una tarea es aburrida o de larga duración y requiere un esfuerzo extra para cumplimentarla). A diferencia de la mayoría de teorías, la TNe postula que el déficit de dopamina no juega un rol importante en el TDAH. La noradrenalina, en cambio, sería el neurotransmisor más relevante por su habilidad para estimular a los astrocitos (células gliales) para generar lactato a partir de la metabolización de la glucosa.

El TDAH es un trastorno complejo (caracterizado por déficits en múltiples procesos psicológicos, alteraciones en distintos circuitos cerebrales y con la implicación de múltiples genes) y heterogéneo (con pacientes con distintos perfiles neuropsicológicos en los que están alterados tanto procesos cognitivos como afectivos) que requiere la elaboración de modelos que tengan en cuenta dicha complejidad y heterogeneidad<sup>19</sup>.

#### 1.1.4.2 Neuroimagen estructural

Los estudios realizados con técnicas de neuroimagen<sup>20</sup> sugieren una disfunción de los circuitos fronto-estriado-talámicos y fronto-cerebelosos, fundamentalmente aquellos que afectan a la corteza prefrontal (CPF) y a su relación con los ganglios basales, ciertos núcleos talámicos y el cerebelo. Estructuralmente se ha hallado una disminución del tamaño del córtex prefrontal, así como una disminución y asimetría en estructuras subcorticales.

Los estudios de Castellanos<sup>21</sup> mostraron que el volumen total del cerebro es un 3.4% menor en niños con TDAH que en niños sin TDAH, describiéndose mayores reducciones volumétricas en la corteza prefrontal. Estas diferencias estadísticas se establecieron en pacientes que nunca habían recibido tratamiento farmacológico, por lo que no pueden atribuirse a los efectos de la medicación; de hecho, numerosos estudios<sup>22</sup>

han demostrado en los pacientes con TDAH que han recibido tratamiento con psicoestimulantes, presentan un grosor cortical y un volumen cerebral más próximo al del grupo control, en comparación con los que no han sido médicamente tratados.

Shaw y colaboradores<sup>23</sup> estudiaron prospectivamente las diferencias regionales del grosor cortical de los lóbulos cerebrales mediante resonancia magnética (RM) en niños con TDAH y el diferente pronóstico funcional medido a través de escalas; demostraron que los niños con TDAH tenían un mayor adelgazamiento total de la corteza cerebral, de predominio en la región prefrontal superior y medial. Los niños con peor pronóstico mostraron un adelgazamiento permanente de la corteza prefrontal medial izquierda. La evolución del desarrollo del grosor cortical no varió significativamente entre el grupo TDAH y el control excepto en relación con la corteza parietal derecha, produciéndose una normalización del grosor cortical en el grupo con mejor pronóstico que podría sugerir un cambio cortical compensatorio. Un año después, este mismo grupo de autores examinó mediante un estudio de cohortes longitudinal, los efectos del polimorfismo de 7 repeticiones-microsatélite del gen receptor de la dopamina D4 (DRD4), en el pronóstico clínico y el desarrollo cortical de 105 niños con TDAH y 103 controles; analizaron comparaciones con el polimorfismo de nucleótido único del gen del receptor de la dopamina D1 (DRD1), asociado con el TDAH en su cohorte de pacientes, y un polimorfismo del gen del transportador de la dopamina DAT1, el cual tiene efectos sumatorios al alelo DRD4 de 7 repeticiones. La presencia de este último se asoció a una corteza parietal posterior y a una corteza prefrontal y órbito-frontal derecha más fina, así como un mejor pronóstico clínico, mostrando una normalización de la región cortical parietal derecha durante la adolescencia. Sin embargo, los polimorfismos de DRD1 o DAT1 no mostraron dicho patrón. También se estimó el grosor cortical en más de 40.000 puntos del cerebro en 824 resonancias magnéticas (RM) adquiridas prospectivamente en

223 niños con TDAH y 223 controles. Los autores definieron una fase de crecimiento del grosor cortical durante la infancia, seguido por otra fase de decrecimiento de dicho grosor durante la adolescencia. Se usó como un índice de maduración cerebral la edad a la cual se obtenía el mayor grosor cortical. El proceso madurativo progresa de una manera similar de forma regional en los niños con TDAH y los controles, siendo las áreas primarias las que se engrosaban de forma más precoz y las de asociación de tercer orden las que obtenían su mayor grosor de forma posterior (maduración jerárquica). Se observó un retraso muy significativo en la obtención del máximo grosor cortical a lo largo de casi todo el cerebro, pero sobre todo en el lóbulo frontal, en los niños con TDAH (7,5 años) respecto a los controles (10 años). Parecía que, en la mayoría de los pacientes, la alteración subyacente en el cerebro del niño con TDAH se sustentaba en un retraso madurativo de las áreas relacionadas con el trastorno más que en una desviación de patrón del desarrollo normal. El examen ulterior de las asimetrías corticales demostró que los pacientes con TDAH manifestaban cambios en la asimetría de la corteza en las regiones posteriores del cerebro parecidas a los sujetos control, sin embargo, se perdía la asimetría respecto al lóbulo frontal.

Los estudios realizados en los ganglios basales<sup>24</sup> con grandes grupos de pacientes con TDAH han demostrado una disminución del volumen del núcleo caudado derecho y/o izquierdo, pero los resultados respecto a putamen o pálido son más contradictorios.

Algunas otras áreas estudiadas en su implicación en el TDAH, con variaciones significativas en cuanto a su volumen son: giro frontal medial derecho, corteza retrosplenial, regiones retrocallosas bilaterales y cuerpo calloso. Estas alteraciones cerebrales parecen relacionarse con un pobre control inhibitorio<sup>20</sup>.



El cerebelo también podría presentar una disminución de volumen (sobre todo en el vermis) insinuando una probable modulación de la actividad del circuito fronto-estriatal<sup>25</sup>.

#### 1.1.4.3. Neuroimagen funcional

- Resonancia Magnética funcional (RMf)

Esta técnica utiliza los principios generales que relacionan estrechamente la actividad neuronal con el metabolismo y el flujo sanguíneo. En los estudios en pacientes con TDAH, se han realizado RMf durante las tareas de inhibición de respuesta, interferencia y atención<sup>26</sup>.

Varios estudios<sup>27</sup> han ofrecido resultados compatibles con anomalías regionales en la activación del cerebro, sobre todo en el lóbulo frontal y algo menos en el estriado.

El metaanálisis de Dickstein y colaboradores<sup>28</sup> confirmó una menor activación durante las tareas de inhibición de respuesta en el área motora suplementaria, el núcleo caudado (peor en niños que en adultos con TDAH) y el giro precentral (zonas del lóbulo frontal), sin embargo, se objetivó una mayor activación de las regiones del lóbulo parietal tales como en giro postcentral o el precúneo. En tareas de interferencia se ha demostrado una mayor activación del circuito cortical cingulofronto-parietal en controles respecto a niños con TDAH<sup>29</sup>. En tareas de atención, un metaanálisis de estudios objetivó una activación reducida en la corteza prefrontal dorsolateral derecha, ganglios basales posteriores y regiones talámicas y parietales<sup>27</sup>.

### 1.1.5. Etiología

La etiología del TDAH responde a diversos factores causales, los cuales determinan un estado de vulnerabilidad neurobiológica que, al interactuar con otros factores de riesgo, dan lugar al cuadro clínico. Los factores biológicos, las circunstancias familiares (el estilo educativo de los padres, las características de interacción de padres-hijos) y sociales (nivel socioeconómico), se perfilan como los factores de riesgo que incrementan la severidad del cuadro clínico y contribuyen a su mantenimiento.

**Tabla 2.** Resumen de los factores etiológicos del TDAH

<b>Factores genéticos</b>	-Hereditabilidad -Identificación de genes concretos: S. Dopaminérgico: DR4, DAT1 S. Noradrenérgico: ADRA2A, ADRA2C, DBH S. Serotoninérgico: 5-HTT, 5-HT1B, 5-HT1A
<b>Factores ambientales</b>	-Exposición intrauterina al tabaco -Prematuridad -Bajo peso al nacer -Infecciones -Mala nutrición materna y/o consumo de tóxicos -Complicaciones perinatales: hipoxia-isquemia -Exposición a sustancias tóxicas (plomo, bifenilos policlorados) -Antecedentes de T. Psiquiátricos en los padres -Institucionalización o hipoestimulación en la infancia -Clase social baja, adversidad psicosocial

*La reproducción de la tabla respeta los derechos copyright. Aparece en: Mardomingo MJ. Tratado de Psiquiatría del niño y del adolescente. Madrid: Diaz de Santos, 2015:579-630*

#### 1.1.5.1 Factores genéticos

##### a. Hereditabilidad

El papel de los factores genéticos en el estudio del TDAH se investiga mediante estudios familiares, poblacionales, estudios realizados en gemelos y estudios de adopción. Estos estudios han estimado una hereditabilidad media del TDAH del 76%<sup>30</sup>.

- Estudios poblacionales

Para el estudio de los loci o regiones genéticas implicadas, se ha recurrido históricamente a los estudios poblacionales. Los estudios poblacionales han revelado un ligamiento altamente probable con diferentes regiones genéticas. Para estos estudios de ligamiento se emplea generalmente la puntuación LOD, que hace referencia al logaritmo de las probabilidades de que dos genes o loci se encuentren ligados, y por tanto, se hereden unidos con más frecuencia de lo habitual. Una puntuación LOD superior a 2 sería sugestivo de ligamiento, e igual o superior a 3 señalaría un ligamiento significativo («probabilidad 1.000 a 1»). Entre las regiones con un ligamiento significativo se han destacado la 16p13, 17p11, 7p13 y 15q15, y sugestivo la 5p13, 5q33, 6q14, 9q33, 11q25, 11q22 y 20q13. Algunas de estas regiones están vinculadas al autismo y a la dislexia<sup>31 32</sup>  
33.

- Estudios de familiares

Los estudios familiares han señalado históricamente una elevada prevalencia de TDAH entre padres y hermanos de pacientes con TDAH. El riesgo o probabilidad de recurrencia familiar (padre a hijo) se sitúa en el 25-50%<sup>34 35</sup>. En sentido inverso, un padre o hermano de niño con TDAH tiene 2-8 veces más riesgo de tener TDAH que la población general; según otros estudios, el 18-25% de padres con niños con TDAH cumplirá criterios de TDAH también.

- Estudios de gemelos

Los estudios de adopción demuestran que los niños hiperactivos tienden a asemejarse más intensamente a sus padres biológicos que a los adoptivos. Los estudios realizados sobre gemelos han demostrado la elevada participación genética en el TDAH. La

concordancia diagnóstica en gemelos monocigotos se sitúa en el 70-80% y desciende al 30% en los dicigotos. El estudio de gemelos ha permitido establecer según diferentes estudios una heredabilidad media del mismo en 0,6-0,76 aproximadamente<sup>35 36</sup>.

- Estudios de adopciones

En los estudios de adopciones, las variables genéticas y ambientales pueden ser separadas por el proceso de adopción, siempre y cuando el ambiente de destino no sea similar al ambiente de origen. La principal ventaja es que permiten el análisis de la interacción entre genes y ambiente, al comparar hijos que viven con sus padres biológicos y otros que no. Los resultados encontrados en este tipo de trabajos también apoyan la idea de que el riesgo de sufrir TDAH es mucho mayor en los familiares biológicos de los afectados que en los familiares adoptivos<sup>37</sup>.

- b. Identificación de genes concretos

La búsqueda de los posibles mecanismos genéticos implicados en el TDAH se ha centrado en la selección de diferentes genes que podrían estar implicados en la fisiopatología del trastorno. A partir de las investigaciones farmacológicas se reconoce al sistema dopaminérgico como responsable de parte de la sintomatología TDAH<sup>38 39</sup>. Otros sistemas de neurotransmisión estudiados han sido el noradrenérgico y el serotoninérgico.

- Sistema dopaminérgico.

Los estudios de genética molecular en el TDAH han dedicado gran atención a los polimorfismos con número variable de repeticiones en tándem de dos genes implicados en la transmisión dopamínica, el gen del receptor dopamínico de tipo D4 (DRD4) y el gen del transportador de Dopamina (DAT1).

Hay evidencia de asociación entre el gen DRD4 y el cromosoma 11 (11p15.5)<sup>40</sup>. Se ha identificado una relación entre la variación alélica (la forma de siete repeticiones) y el riesgo de sufrir TDAH<sup>41 42</sup>. Más concretamente, han encontrado que en comparación con alelos alternativos, el alelo de siete repeticiones parece alterar la función del DRD4 haciéndolo menos sensible a la DA<sup>43</sup>. Además, se ha sugerido que este alelo podría estar asociado con la persistencia de los síntomas del trastorno<sup>44 45</sup>, con la falta de atención<sup>46 47 48</sup> e incluso con un mayor grado de impulsividad<sup>49</sup>. Además, se ha encontrado en sujetos portadores del alelo de siete repeticiones, un menor volumen en la corteza frontal superior y en el cerebelo<sup>50</sup> y un menor espesor en la corteza parietal posterior y en la CPF inferior y orbitofrontal derechas<sup>51</sup>. El polimorfismo DRD4 está en una región codificadora y sus variaciones generan cambios estructurales del receptor.

En relación al gen del transportador de dopamina (DAT1) localizado en la banda cromosómica 5p15.3, contiene una región de 40 pares de bases que se repite de 3-11 veces<sup>52</sup>. En general los alelos que contienen mayor número de repeticiones se han asociado a aumento del riesgo del diagnóstico de TDAH<sup>53 54</sup>. Desde un punto de vista estructural parece ser que la variabilidad del gen DAT1 afecta al volumen del caudado sin afectar al volumen de la CPF<sup>55</sup>. Asimismo, desde un punto de vista funcional, el genotipo DAT1 parece afectar también a la activación del estriado y del vermis del cerebelo<sup>56</sup>. Diferentes trabajos han mostrado que las variaciones en el gen DAT1 también podrían influir sobre el procesamiento ejecutivo de la información. En esta línea se ha podido comprobar que los niños con TDAH portadores de una copia del alelo de 9 repeticiones y otra del alelo de 10 repeticiones en su genotipo muestran una peor ejecución en tareas ejecutivas, en comparación con los niños portadores de dos copias del alelo de 10 repeticiones<sup>57</sup>. En contraposición a estos datos, se ha encontrado que personas con TDAH portadoras de dos copias del alelo de 10 repeticiones muestran un mayor sesgo

atencional en el Conners Continuous Performance Test (CPT) en comparación con otras combinaciones de alelos en el genotipo<sup>58</sup>.

Otro de los receptores de la DA que se ha relacionado con el TDAH ha sido el receptor D5 (DRD5), concretamente el gen que codifica para éste. De los diferentes alelos que presenta, el de 148 pares de bases parece estar asociado como un factor de riesgo para padecer TDAH, mientras que el alelo de 136 pares de bases podría tener un efecto protector<sup>53 59</sup>. No obstante, es necesario tener presente que se desconocen las implicaciones funcionales de dicho polimorfismo.

Finalmente, otro gen al que se ha prestado atención es el gen que codifica el enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), que está localizado en el cromosoma 22 y que participa en la degradación de las catecolaminas. En concreto, los sujetos que presentan el polimorfismo del gen Valina/Metionina en el codón 158 (Val158Met), tienen pobres resultados en las pruebas de función ejecutiva, atención y velocidad de procesamiento<sup>60</sup>. Sin embargo, los resultados no son consistentes ya que algunos trabajos han encontrado una asociación significativa con el trastorno<sup>61 62</sup>, mientras que otros no<sup>63 64</sup>.

- Sistema noradrenérgico.

Algunos estudios se han centrado en la participación de los receptores de la noradrenalina (NA) como factores de riesgo genético del TDAH. Como señalaron Pliszka y colaboradores<sup>65</sup>, existen datos significativos que indican que la NA participa en los síntomas de hiperactividad- impulsividad y de falta de atención.

Los genes estudiados con más frecuencia relacionados con el sistema noradrenérgico han sido, el gen que codifica el transportador de la noradrenalina (NA)<sup>66</sup>, el gen del receptor noradrenérgico  $\alpha$ 2A (ADRA2A), el gen del receptor noradrenérgico  $\alpha$ 2C(ADRA2C)<sup>66</sup> y el gen de la DA  $\beta$ -hidroxilasa (DBH)<sup>67</sup>.

- Sistema serotoninérgico.

Los principales genes estudiados en este sistema, son: el gen que codifica el transportador 5 de la serotonina (5-HTT)<sup>68</sup>, los genes que codifican los receptores 5-HT1B y 5-HT2A<sup>62</sup> y el gen del enzima triptófano hidroxilasa<sup>62</sup>.

Nuevos avances tecnológicos aplicados a la genética como, la hibridación genómica comparativa (CGH) y la secuenciación paralela o de siguiente generación (NGS, next generation sequencing), están permitiendo ampliar el conocimiento de los trastornos mentales.

Se ha demostrado, de forma significativa, la presencia de variaciones en el número de copias (CNV) del genoma (tanto deleciones como duplicaciones) implicados en pacientes con TDAH<sup>69</sup>. Estas CNV tienden a relacionarse con genes glutamatérgicos, cateninas (implicadas en la adhesión celular), neurolisinas...<sup>36</sup>. La presencia de estas deleciones o duplicaciones causales es realmente frecuente en pacientes con TDAH atípicos (antecedente personal de graves problemas de coordinación o lenguaje, presencia de malformaciones cardíacas, óseas..., antecedentes familiares cercanos de autismo, discapacidad intelectual, trastornos del lenguaje graves o esquizofrenia, o presencia de rasgos dismórficos, talla patológica, macro o microcefalia).

En el año 2008 se publicó el primer estudio que abarcaba la totalidad del genoma, buscando Quantitative Trait Loci (QTL) relacionados con el TDAH. Este trabajo ha identificado dos nuevos loci que podrían contener genes candidatos relacionados con el desarrollo del TDAH, concretamente los loci 5q13.1 y 14q12<sup>70</sup>.

En definitiva, se puede considerar que hay evidencia consistente que muestra que la variabilidad genética es un factor relevante en la variancia fenotípica del TDAH. Se considera que los factores genéticos de riesgo explicarían el 70-80% de la variabilidad

fenotípica observada<sup>71</sup>. No obstante, es necesario tener presente que al no tratarse de una heredabilidad estimada del 100%, otros factores no heredables, como los ambientales, podrían ayudar a explicar una parte importante del trastorno

#### 1.1.5.2 Factores ambientales

- Exposición intrauterina al tabaco: El consumo de tabaco materno durante la gestación se considera un factor de riesgo para el desarrollo fetal, el parto y el recién nacido. Los resultados ponen de manifiesto que los niños recién nacidos de madres fumadoras durante la gestación presentan bajo peso al nacer y en etapas posteriores de su desarrollo presentan disfunciones cognitivas, conductuales y atencionales<sup>72</sup>. Como describen varios estudios, como este realizado por Zhu y colaboradores<sup>73</sup> el consumo materno de tabaco puede ser un factor causal de desarrollo de TDAH.
- Prematuridad: Algunos trabajos que han estudiado sujetos adolescentes con antecedentes de prematuridad y comparados con controles, han mostrado un rendimiento más bajo en funciones cognitivas específicas como el aprendizaje, la memoria verbal y visual, las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, el lenguaje, la fluidez verbal y las funciones ejecutivas<sup>74</sup>, además de presentar reducciones de volumen de sustancia gris en diferentes regiones cerebrales como el cerebelo, el hipocampo, la amígdala y el núcleo caudado<sup>75</sup>.
- Bajo peso al nacer: un peso inferior a 2.500 gramos, se considera un factor de riesgo para desarrollar problemas neurocognitivos<sup>76</sup>. Según el estudio de Hatch y



colaboradores<sup>77</sup> el peso al nacer está indirectamente asociado con la gravedad del TDAH a través de la alteración de las funciones neuropsicológicas.

- Hipoxia-isquemia perinatal: Estudios de neuroimagen han encontrado que estructuras como el hipocampo y el estriado son muy vulnerables a sufrir daños en condiciones de hipoxia o isquemia, por lo que es muy común que los pacientes presenten problemas cognitivos, sobretodo relacionados con la memoria y la atención<sup>78 79</sup>.
- Antecedentes de trastornos psiquiátricos en los padres: Estudios previos muestran tasas elevadas de TDAH en padres de niños con TDAH y viceversa<sup>80</sup>. También se ha encontrado asociación entre el diagnóstico de TDAH infantil, presentación inatenta, y síntomas depresivos maternos<sup>81</sup>. La psicopatología parental es muy importante, no sólo como índice de heredabilidad sino también debido al papel que juegan los padres proporcionando cuidados en la niñez, influenciando el desarrollo del TDAH<sup>82</sup>.
- Institucionalización e hipoestimulación prolongada en la infancia: Los niños criados en instituciones experimentan privación grave de estimulación social y cognitiva<sup>83</sup>. La evidencia reciente sugiere que la presencia de psicopatología se explica, al menos en parte, por las alteraciones en los aspectos específicos del neurodesarrollo, hipoactivación cortical, debido a la deprivación en la niñez temprana<sup>84</sup>.
- Clase social baja y presencia de gran adversidad psicosocial: Uno de los trabajos más importantes realizados en este ámbito en el que se estudió qué factores psicosociales constituían un riesgo para que los niños presentaran alteraciones psiquiátricas encontró que un ambiente de pobreza, la malnutrición, la exclusión

social, los cuidados deficitarios pre y postnatales, las problemáticas familiares (incluidos el consumo de alcohol y de drogas) y la violencia en el hogar favorecían a la aparición de los síntomas y contribuían al desarrollo y perpetuación de diferentes trastornos, entre ellos el TDAH<sup>85</sup>. De todas estas condiciones, el ambiente de pobreza es la que resulta aumentar más el riesgo de sufrir TDAH<sup>86</sup>. Lasky-Su y colaboradores<sup>87</sup> sugieren que vivir en condiciones desfavorables podría influir sobre genes implicados en la etiología del TDAH a través de factores indirectos, por lo tanto, es posible que la relación observada entre el nivel socioeconómico bajo y el TDAH se deba en realidad a factores únicamente genéticos.

- Exposición fetal a sustancias tóxicas
  - Exposición al plomo. Algunos estudios han puesto de manifiesto que la exposición a este metal está relacionado con un amplio espectro de alteraciones neurocognitivas y conductuales<sup>88 89</sup>, como dificultades en el aprendizaje, déficits de atención y de coeficiente intelectual (CI) y que contribuye a la aparición de sintomatología hiperactiva, impulsiva y agresiva<sup>90 91</sup>.
  - Exposición a los Bifenilos Policlorados. Existen algunos trabajos que han relacionado la exposición al policlorinato de bifenilo con una reducción de la atención y la concentración, la presencia de retraso en el desarrollo cognitivo y déficits en el CI<sup>92</sup>.

### 1.1.6. Síntomas clínicos y diagnóstico

El TDAH es un trastorno muy heterogéneo desde el punto de vista clínico. Sus síntomas ya están presentes en edades preescolares, y se hacen marcadamente evidentes en la etapa escolar. En el apartado de la atención, son niños a los que les cuesta mantener la atención en tareas ingratas, terminar tareas, fragmentando constantemente los tiempos de trabajo, asocian dificultades para organizar y planificar tareas, y son frecuentes los despistes u olvidos...; en el apartado de autocontrol, son niños inquietos y habladores, con frecuencia atrevidos y precipitados en sus respuestas y actos. Este cuadro sintomático va cambiando con la edad, revelándose menos intenso a lo largo del desarrollo del paciente, pero no por ello menos invalidante.

Las características clínicas básicas quedan recogidas en los criterios diagnósticos que establecen la CIE-10<sup>6</sup> y el DSM 5<sup>8</sup>. Aunque su caracterización clínica básica se sustenta en la presencia de problemas atencionales, hiperactividad e impulsividad, estos síntomas cardinales no siempre están presentes con la misma intensidad e interferencia funcional.

Para un correcto diagnóstico, debemos atenernos a las clasificaciones y guías de práctica clínica más actuales, que recogen los diferentes criterios clínicos propios del TDAH y el proceder diagnóstico. Podemos hacer uso de los criterios del DSM 5<sup>8</sup> o de la CIE-10<sup>6</sup>.

### 1.1.7 Comorbilidad

En un 40-80 % de los casos, el TDAH se muestra asociado a otros trastornos<sup>93</sup>. A continuación, se detallan los principales trastornos comórbidos al TDAH.

- TDAH y trastornos de conducta disruptiva

#### a. Trastorno Negativista Desafiante (TND)

El TND se caracteriza por un patrón constante, durante al menos seis meses, de enfados explosivos, hostilidad, resentimiento y desafío a las figuras de autoridad adultas<sup>94</sup>. Constituye el trastorno comórbido más frecuente en el TDAH, con una prevalencia que oscila entre 45-84%<sup>95</sup>. La comorbilidad con TND es más frecuente en el TDAH combinado o hiperactivo-impulsivo<sup>96</sup>. El principal factor para que aparezca un TND en el contexto de un TDAH es el retraso en la intervención psicosocial y farmacológica<sup>96</sup>.

#### b. Trastorno de Conducta (TC)

Se caracteriza por un patrón de comportamiento en el que los derechos básicos de otros o las principales normas sociales apropiadas para la edad se violan<sup>94</sup>. Se manifiesta en forma de agresiones hacia personas o animales, destrucción de propiedad, robo y violaciones de las reglas y leyes<sup>94</sup>. Si al menos uno de estos comportamientos está presente antes de 10 años, se clasifica como tipo de inicio en la infancia; si ocurre a más tardía edad se clasifica como tipo de inicio en la adolescencia<sup>94</sup>. El TC comórbido con un TDAH se asocia con una mayor gravedad, peor pronóstico y, con frecuencia, la persistencia en la edad adulta como un trastorno de personalidad antisocial<sup>97</sup>.

- TDAH y Trastornos de Ansiedad (TA)

Entre el 20-50% de los niños con TDAH cumplen criterios diagnósticos de al menos un trastorno de ansiedad<sup>98 99</sup>. Los trastornos de ansiedad más frecuentes en el TDAH son el trastorno de ansiedad generalizada (alrededor del 45%) y el trastorno de ansiedad por separación (aproximadamente el 30%), y son más frecuentes en niñas y en el TDAH de predominio inatento<sup>98</sup>. Existe, además, una clara base genética para esta comorbilidad: la prevalencia de TDAH está elevada tanto entre los familiares de los niños con TDAH como en los familiares de niños con TDAH comórbido con TA, pero la prevalencia de ansiedad sólo está elevada entre los familiares de niños con TDAH comórbido con TA y ambos rasgos se heredan de forma independiente pues unos familiares tienen sólo TDAH y otros sólo tienen ansiedad<sup>86</sup>.

- TDAH y Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

En las muestras epidemiológicas comunitarias de niños con TDAH la prevalencia del TOC no parece exceder a la de la población general (entre el 2-4%)<sup>100</sup>, en contraste, el 51% de niños y el 36% de adolescentes con TOC también cumplen criterios de TDAH<sup>101</sup>. Además los niños con TDAH+TOC tienen una expresión del TOC a edad más temprana así como mayor tasa de disfunción escolar y social<sup>102</sup>. Algunos autores sugieren que la asociación TDAH+TOC es una congregación genética y es un subtipo familiar específico, si bien las características del TDAH son similares, tenga o no TOC asociado<sup>103</sup>.

- TDAH y trastornos del humor

- a. TDAH y Trastorno Depresivo.

Muchos estudios han demostrado una marcada asociación entre TDAH y depresión mayor o distimia<sup>104</sup>, y estiman que la prevalencia de depresión mayor en niños

y adolescentes con TDAH está entre 6% y 38%<sup>105</sup>. La comorbilidad con trastornos depresivos, que es más frecuente en adolescentes, empeora el pronóstico del TDAH<sup>106</sup>, y estos pacientes suelen requerir más hospitalizaciones, presentar mayor número de síntomas que llegan a ser altamente incapacitantes y tienen mayor probabilidad de suicidio. Cuando se dan ambos trastornos, el TDAH comienza en edades preescolares, mientras que el Trastorno Depresivo lo hace en torno a los 8 años<sup>107</sup>; ambos trastornos siguen cursos independientes<sup>108</sup> y el TDAH comórbido no afecta las tasas de recuperación de la depresión<sup>106</sup>.

#### b. TDAH y Trastorno Bipolar (TB)

La relación entre TDAH y enfermedad bipolar es compleja y controvertida<sup>109</sup>. Esto se debe en parte, a que algunos síntomas son comunes a ambas patologías, tales como: hiperactividad, impulsividad, inatención, distraibilidad, irritabilidad y problemas de sueño. Sin embargo, ciertas diferencias permiten atribuir los síntomas a una de las dos enfermedades: en el niño con enfermedad bipolar estos síntomas son más intensos y conllevan un mayor impacto en su calidad de vida, suelen tener un carácter episódico, con frecuencia se asocian a agresividad y, en ocasiones, a síntomas psicóticos (alucinaciones o ideas delirantes). La agresividad de los niños con enfermedad bipolar suele tener una gran carga de violencia, en forma de explosiones de ira. Los niños con TDAH, por el contrario, suelen manifestar agresividad más de tipo verbal, de forma continua y con menor intensidad<sup>19</sup>. Algunos autores afirman que hasta el 20% de los niños con TDAH presentan también enfermedad bipolar<sup>110</sup>, lo que difiere en gran medida del 1% de prevalencia de enfermedad bipolar en población general<sup>111</sup>. La asociación de estas dos patologías implica mayor cronicidad, mayor impacto sobre el funcionamiento diario y peor pronóstico ya que la respuesta al tratamiento es menor: tan sólo el 30% alcanza remisión en dos años, y menos del 20% presenta recuperación total<sup>112</sup>. Respecto a la

comorbilidad TDAH con TB hay diferencias en función del sexo y la edad: el 66% de jóvenes con TB son varones y 33% de ellos tiene TDAH, mientras que 66% de los adultos con TB son mujeres y la prevalencia de TDAH en ellas es tan sólo del 3%<sup>113</sup>.

- TDAH y trastornos del aprendizaje (TAp)

El término trastorno del aprendizaje (TAp) hace referencia a un grupo heterogéneo de entidades que se manifiestan por dificultades en la lectura, escritura, razonamiento o habilidades matemáticas, con un rendimiento en dichas áreas sustancialmente por debajo de lo esperado para la edad cronológica, el cociente intelectual y la escolaridad propia de la edad<sup>19</sup>. La prevalencia de TAp en los niños TDAH oscila entre el 19%-26%<sup>114</sup>. En la población general la prevalencia de dislexia, si consideramos todas las formas de gravedad, oscila entre el 3-10%<sup>115</sup>. En los niños con TDAH la prevalencia de dislexia es mucho mayor (del 8 al 39%), y a su vez, el TDAH está presente en un 33% de niños con dislexia, por lo que se debe investigar el diagnóstico de dislexia en todo niño con TDAH (y viceversa)<sup>116</sup>. La asociación del TDAH con otros TAp distintos a la dislexia, está menos estudiada; parece que el 26% de los niños con discalculia presenta TDAH<sup>117</sup> y también hay una comorbilidad entre el TDAH y la disgrafía<sup>118</sup>. Según el estudio de Adi-Japha y colaboradores un 65% de niños TDAH presentan dificultades en la escritura, menor nivel de inteligencia y nivel educativo<sup>118</sup>.

- TDAH y tics/ Síndrome de Tourette

El TDAH es la condición comórbida más prevalente encontrada en personas con tics y síndrome de Tourette<sup>119</sup>; se ha informado que entre el 60-80% de las personas con síndrome de Tourette tienen un TDAH comórbido<sup>120</sup>. Aproximadamente la mitad de las personas con tics crónicos también cumplen con los criterios de diagnóstico para TDAH<sup>121</sup>. Ambos trastornos evolucionan de manera independiente y no afectan al curso

clínico del otro: mientras que la tasa de remisión del TDAH tiende a ser baja (25%), la del trastorno por tics es alta (65%)<sup>122</sup>.

- TDAH y Trastornos del Espectro Autista (TEA)

Hasta un 40-60% de personas con TEA cumplen también criterios de TDAH<sup>123</sup>. Los síntomas de inatención en los niños con TEA son más bien tipo “no escucha” o “dificultad para cambiar el foco atencional” más que de tipo tiempo atencional corto o excesiva distraibilidad. Los síntomas de hiperactividad deben estar presentes en cualquier momento del día, no sólo durante la ejecución de estereotipias<sup>19</sup>.

- TDAH y discapacidad intelectual (CI<70)

La prevalencia de TDAH en niños con discapacidad intelectual es dos o tres veces mayor que en la población general: 8,7-40%<sup>124</sup>. En los niños con inteligencia límite puede llegar al 59.7%<sup>125</sup> y en los niños con discapacidad intelectual ligera la alteración de funciones ejecutivas y el TDAH se presenta hasta en el 55% de casos<sup>126</sup>. Algunos síndromes específicos como el X Frágil, el Síndrome Velocardiofacial o el Síndrome de Williams cursan también con un fenotipo conductual de TDAH<sup>127</sup>.

- TDAH y trastorno por abuso de sustancias (TUS)

Las personas con TDAH tienen un riesgo cuatro veces mayor de uso de sustancias, particularmente tabaco, alcohol, cannabis y cocaína. También suelen tener un inicio más temprano en el uso de sustancias, en comparación con la población general<sup>105</sup>. La comorbilidad con TC y trastorno bipolar aumentan la probabilidad de TUS<sup>128</sup>. En esta comorbilidad es frecuente el uso de sustancias por parte de algún familiar, lo que se atribuye a una predisposición genética<sup>129</sup>.



### 1.1.8 Tratamiento

El tratamiento del TDAH debe ser multimodal y multidisciplinar. Los tratamientos farmacológicos pueden mejorar los síntomas cardinales, e incluso atenuar los propios de algunas comorbilidades, pero otras características (disfunción ejecutiva, trastornos específicos del aprendizaje, trastornos disruptivos de la conducta...) deberán ser abordadas específicamente. Las medidas terapéuticas dependerán de numerosas variables, atendiendo a la edad y sintomatología del niño, la gravedad de los síntomas propios del TDAH y sus comorbilidades, la repercusión que genera y las características de la familia. Los ajustes estructurales, ecológicos o ambientales, tanto en la escuela como en el domicilio del niño, son siempre recomendables.

## 1.2 Sueño normal

### 1.2.1. Conceptos generales: arquitectura del sueño

El sueño es un estado fisiológico, reversible y cíclico, que aparece en oposición al estado de vigilia y que presenta unas manifestaciones conductuales características, tales como una relativa ausencia de motilidad y un incremento del umbral de respuesta a la estimulación externa. A nivel orgánico se producen modificaciones funcionales y cambios de actividad en el sistema nervioso<sup>130</sup>.

El sueño es un estado activo en el que intervienen varios sistemas neurales que se influyen mutuamente: el diencéfalo, el tronco del encéfalo y la corteza cerebral<sup>130</sup>. El ser humano invierte, aproximadamente, un tercio de su vida en dormir. Se ha demostrado que dormir es una actividad absolutamente necesaria ya que, durante la misma, se llevan a cabo funciones fisiológicas imprescindibles para el equilibrio psíquico y físico de los individuos: restaurar la homeostasis del sistema nervioso central y del resto de los tejidos, restablecer almacenes de energía celular y consolidar la memoria<sup>131</sup>.

La duración del sueño nocturno varía en función de la edad, estado de salud, estado emocional y otros factores y su duración ideal es la que nos permite realizar las actividades diarias con normalidad<sup>130</sup>.

Existen dos tipos de sueño bien diferenciados: el sueño con movimientos oculares rápidos, conocido como sueño REM (Rapid Eye Movement) y el sueño sin movimientos oculares rápidos o NREM (Non Rapid Eye Movement). El sueño REM se asocia a una elevada actividad neuronal y con las ensoñaciones. El sueño NREM se subdivide en tres estadios: la fase N1, es la más corta y corresponde con la fase de sueño superficial, la fase N2 supone el 50% del tiempo total de sueño y la fase N3 corresponde al sueño más profundo y reparador. Durante el período de sueño nocturno se alternan de manera cíclica

(4 a 6 veces) el sueño REM y NREM. Al inicio de la noche predomina el sueño profundo, mientras que la duración de los períodos de sueño REM aumenta en los sucesivos ciclos<sup>130</sup>.

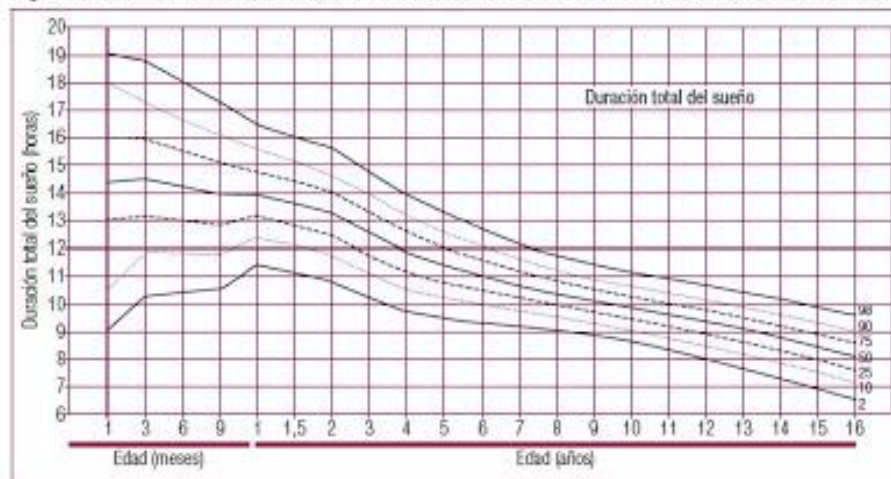
### 1.2.2. El sueño como ritmo biológico

La mayoría de las funciones de casi cualquier sistema vivo presenta un ritmo de 24 horas aproximadamente, que se conoce como ritmo circadiano<sup>132</sup>. Algunos estímulos ambientales tienen capacidad para activar los ritmos biológicos y la luz es el principal agente externo<sup>133</sup>, aunque los estímulos sociales también actúan a este nivel. Algunos fenómenos biológicos rítmicos tienen un período más corto que los ritmos circadianos y se conocen como ritmos ultradianos. Tienen un ritmo ultradiano la alimentación, los ciclos de sueño y la liberación de hormonas. El ciclo vigilia-sueño es un ritmo circadiano y la alternancia entre sueño REM y NREM tiene un carácter ultradiano<sup>134</sup>.

### 1.2.3. El sueño en la infancia y adolescencia

A lo largo de la vida, el comportamiento del sueño varía dependiendo de los ciclos biológicos intrínsecos y del entorno, objetivándose cambios vinculados al desarrollo del SNC o de condicionantes educativos, laborales, sociales..., que son distintos dependiendo de la etapa de la vida<sup>135</sup>. Ver figura 1.

Figura 1. Percentiles de duración total de sueño en 24 horas desde la infancia hasta la adolescencia



Modificado de Iglowstein I, et al. Pediatrics, 2003<sup>66</sup>.

**Figura 1** Percentiles para el tiempo total de horas de sueño desde los primeros meses de vida hasta la adolescencia

*La reproducción de la figura respeta los derechos copyright. Aparece en: Iglowstein I. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. Pediatrics. 2003 Feb;111(2):302-7.*

En el útero, el feto humano a las 30-32 semanas de gestación ya presenta ciclos ultradianos (de duración inferior a 24 horas) de vigilia-sueño. Durante los primeros días de vida, el neonato permanece dormido más de 16 horas al día distribuidas en varios episodios. En los recién nacidos y lactantes de menos de 3 meses de edad, el sueño activo, precursor del sueño REM, es el que presenta la mayor proporción, alcanzando hasta el 60% del tiempo total de sueño en los primeros días de vida<sup>136</sup>. Es un sueño que se caracteriza por una respiración y un latido cardiaco irregulares, movimientos oculares rápidos, atonía muscular axial y breves contracciones musculares que se acompañan de muecas faciales como sonrisas y chupeteos. A los 2-3 meses de edad aparecen los husos de sueño o spindles (característicos de la fase N2) y ya es posible diferenciar todas las fases del sueño. A partir de esta edad, comienzan a disminuir las horas de sueño, iniciándose cambios relacionados con la maduración cerebral, fundamentalmente la reducción de la cantidad del sueño REM. A los 6 meses el bebé establece su ritmo circadiano vigilia-sueño con un sueño nocturno de hasta 5 horas. A los 12 meses, la media

de sueño es de unas 12-13 horas al día y un 30% de este tiempo es sueño REM. A los 2 años, se establece un promedio de 13 horas de sueño al día, que se reduce hasta las 10-12 horas a los 3-5 años de edad, para llegar a los 5 años en los que el niño duerme unas 11 horas al día. Entre los 6-10 años, el SNC ha madurado en gran parte y el promedio de horas de sueño es de 10 horas al día<sup>136</sup>. En la adolescencia se observa un incremento del sueño y una tendencia fisiológica a retrasar el inicio del sueño. El adulto joven suele dormir unas 8 horas al día y la mayor parte del sueño es de tipo NREM, (aproximadamente N1: 5%, N2: 50% y N3: 20%). A esta edad, el sueño REM no representa más de un 25% del total de sueño<sup>137</sup>.

#### 1.2.4. Funciones del sueño

Al ser fisiológicamente diferentes el sueño REM y el sueño NREM, sus funciones también son distintas. El sueño NREM tiene una función restauradora, favorece los procesos energéticos y la síntesis de proteínas, incrementa la liberación de hormona de crecimiento humano, disminuye la respuesta al estrés (síntesis de cortisol) y favorece la regeneración celular<sup>130</sup>. El sueño REM tiene un papel relevante en los procesos de atención y memoria y en la consolidación del aprendizaje<sup>138</sup>.

Los estudios de privación de sueño, total o parcial, permiten conocer mejor las funciones del sueño y su fisiopatología. En el adulto, la falta de sueño provoca somnolencia, déficit cognitivo y síntomas psiquiátricos como trastornos del ánimo e irritabilidad. La privación total del sueño promueve la fatiga y disminución de las funciones perceptiva, cognitiva y psicomotora. Si se prolonga esta falta de sueño, puede existir desorientación y alucinaciones<sup>139</sup>. En los niños, la falta de sueño se relaciona, además, con manifestaciones comportamentales que se manifiestan como una

hiperactividad paradójica, déficit de atención, problemas de aprendizaje y del desarrollo mental. La disminución crónica de este tipo de sueño provoca retraso del crecimiento y menor regeneración de tejidos. La falta de sueño REM provoca, además de los síntomas cognitivos y conductuales descritos anteriormente, dificultades para una correcta interacción social y menor capacidad de juicio y toma de decisiones, lo que se manifiesta en los niños como impulsividad<sup>140</sup>.

### 1.3. Alteraciones del sueño en la infancia y la adolescencia

#### 1.3.1 Introducción y clasificación

Los trastornos del sueño son comunes en la infancia y la adolescencia, y pueden deberse a una serie de factores, tanto ambientales como psicológicos; así como a mecanismos genéticos, hormonales y neurobiológicos. Se estima que hasta un 40% de los niños y adolescentes, presenta alteraciones en el sueño<sup>141</sup>

La clasificación de los trastornos del sueño más utilizada es la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD)<sup>142</sup>. En 2014 se realiza una revisión de la misma, ICDS-3<sup>143</sup>, en ella, los trastornos del sueño son subclasificados en 7 capítulos y dos apéndices. Ver tabla 3.

La presentación clínica de los trastornos del sueño en la infancia y la adolescencia es múltiple y variada a lo largo del desarrollo del niño. Durante los primeros años de vida, las alteraciones más frecuentes son la dificultad para conciliar el sueño y/o los despertares nocturnos frecuentes, seguido de parasomnias y trastornos respiratorios del sueño (síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño). A partir de la edad preescolar, las alteraciones del sueño más frecuentes están relacionados con una mala higiene del sueño y, en la adolescencia, los trastornos están relacionados con problemas del ritmo circadianos (retraso de fase del sueño) o trastornos del movimiento excesivo durante el sueño (síndrome de piernas inquietas)<sup>144</sup>.

**Tabla 3.** Clasificación de los Trastornos del sueño según ICSD-3

<p style="text-align: center;"><b>1. INSOMNIO</b></p> <p>1. Trastorno de insomnio crónico 2. Trastorno de insomnio de corta duración 3. Otros trastornos de insomnio (cuando el paciente tiene síntomas de insomnio, pero no cumple los criterios para los otros dos tipos de insomnio) 4. Síntomas aislados y variantes normales: Tiempo excesivo en cama, dormidor corto</p>	<p style="text-align: center;"><b>2. TRASTORNOS RESPIRATORIOS</b></p> <p>1. Síndromes de apnea obstructiva del sueño 2. Síndromes de apnea central del sueño 3. Trastornos de hipoventilación relacionados con el sueño 4. Trastorno del sueño relacionado con la hipoxemia 5. Síntomas aislados y variantes normales: Ronquido, Catatrenia</p>
<p style="text-align: center;"><b>3. TRASTORNOS DE HIPERSOMNOLENCIA CENTRAL</b></p> <p>1. Narcolepsia tipo 1 2. Narcolepsia tipo 2 3. Hipersomnia idiopática 4. Síndrome de Kleine-Levin 5. Hipersomnia debido a trastorno médico 6. Hipersomnia debido a medicación o sustancia 7. Hipersomnia asociada con trastorno psiquiátrico 8. Síndrome de sueño insuficiente 9. Síntomas aislados y variantes normales: Sueño largo o dormidor largo</p>	<p style="text-align: center;"><b>4. ALTERACIONES DEL RITMO CIRCADIANO</b></p> <p>1. Trastorno de retraso de fase sueño/vigilia 2. Trastorno de avance de fase sueño/vigilia 3. Ritmo irregular sueño/vigilia 4. Trastorno del ritmo sueño/vigilia no 24 horas 5. Trastorno de trabajo por turnos 6. Trastorno de desfase horario (Jet lag) 7. Trastorno del ritmo circadiano sueño/vigilia no especificado</p>
<p style="text-align: center;"><b>5. PARASOMNIAS</b></p> <p>1. Parasomnias relacionadas con el sueño NREM: Arousal confusional, Somnambulismo, Terrores nocturnos Trastorno de la alimentación relacionada con el sueño 2. Parasomnias relacionadas con el sueño REM: Trastorno de conducta del sueño REM, Parálisis del sueño aislada recurrente, Pesadillas 3. Otras parasomnias: Síndrome de explosión cefálica, Alucinaciones relacionadas con el sueño, Enuresis del sueño, Parasomnia inespecificada 4. Síntomas aislados y variantes normales: Somniloquia</p>	<p style="text-align: center;"><b>6. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO (TM)</b></p> <p>1. Síndrome de piernas inquietas 2. TM periódico de las extremidades 3. Calambres en las piernas relacionados con el sueño 4. Bruxismo relacionado con el sueño 5. TM rítmico relacionado con el sueño 6. Mioclono benigno del sueño de la infancia 7. Mioclono propioespinal en el inicio del sueño 8. TM debido a un trastorno médico 9. TM debido a medicamento o sustancia 10. TM no especificado 11. Síntomas aislados y variantes normales: Mioclono fragmentario excesivo, Temblor hipnagógico del pie, activación muscular alternante de la pierna durante el sueño, Sacudidas hipnagógicas</p>
<p style="text-align: center;"><b>7. OTROS TRASTORNOS DEL SUEÑO</b></p> <p>Otros síntomas o eventos relacionados con el sueño que no se ajustan a la definición estándar de un trastorno del sueño y que no pueden ser adecuadamente incluidos en otro lugar, ya sea porque el trastorno se superpone con más de una categoría, o cuando la escasez de datos que se han recogido no permiten establecer firmemente otro diagnóstico.</p>	<p style="text-align: center;"><b>APÉNDICE A</b></p> <p>Insomnio familiar fatal, Epilepsia relacionada con el sueño, Cefalea relacionada con el sueño, laringoespasma relacionado con el sueño, Reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño, Isquemia de miocardio relacionada con el sueño</p> <p style="text-align: center;"><b>APÉNDICE B</b></p> <p>Trastornos del sueño inducidos por sustancias</p>

*La reproducción de la tabla respeta los derechos copyright. Aparece en American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014*



En la tabla 4 se recogen las prevalencias de los diferentes trastornos del sueño en la infancia según la Academia Americana de medicina del sueño.

**Tabla 4.** Prevalencia de los trastornos del sueño en la infancia y adolescencia

Trastorno del sueño	Prevalencia
Insomnio	20-30%
Parasomnias	25%
Trastornos del ritmo circadiano	7%
Trastornos respiratorios del sueño	2-3%
Trastornos del sueño relacionados con el movimiento	1-2%
Hipersomnias	0.01-0.02

*La reproducción de la tabla respeta los derechos copyright. Aparece en: Nunes ML, Bruni O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. J Pediatr. 2015;91(6): S26-S35*

A continuación, se detallarán algunos de los trastornos del sueño en la infancia y adolescencia más relevantes.

### 1.3.2.1 Insomnio

El insomnio se define como la dificultad persistente para la conciliación o el mantenimiento del sueño, despertar precoz, o un sueño poco reparador, a pesar de disponer de condiciones adecuadas para el sueño<sup>143</sup>; además, para el diagnóstico de insomnio, es necesario que tales dificultades produzcan en el paciente al menos una de las siguientes molestias diurnas: fatiga o sensación de malestar general, dificultad para la atención, concentración o memoria, cambios en el rendimiento socio-laboral (o escolar, en el caso de los niños), alteraciones del ánimo o del carácter, somnolencia, disminución de la energía, motivación o iniciativa, propensión a cometer errores en el trabajo o en la conducción de vehículos, síntomas somáticos como tensión muscular o cefalea, y preocupaciones, obsesiones o miedos en relación con el sueño<sup>145 146 147 148</sup>.

La prevalencia del insomnio en niños se estima entre el 1% y el 6%, con una prevalencia mucho más alta en niños con un trastorno del desarrollo neurológico o con otros trastornos psiquiátricos o médicos crónicos<sup>149</sup>. Cuando se consideran también la negativa a ir a dormir a la hora de acostarse y los despertares nocturnos disruptivos, la prevalencia de la conducta alterada del sueño es de un 25% a un 50% en los niños de edad preescolar<sup>149</sup>.

- Insomnio conductual de la infancia se refiere a dificultades en el sueño como resultado de asociaciones indebidas con el irse a dormir, o del establecimiento inadecuado de límites por parte de los padres<sup>144</sup>. El diagnóstico de insomnio conductual de inicio del sueño depende de la presencia de asociaciones no adaptativas e inadecuadas con el irse a dormir, tales como el dormirse siendo mecido, viendo la televisión, o en la cama de los padres. Generalmente, el niño no puede dormirse cuando esas condiciones están ausentes, tanto a la hora de acostarse, como al despertar durante la noche.
- El establecimiento inadecuado de límites por parte de los padres también puede producir una forma de insomnio conductual caracterizado por un retraso en el inicio del sueño secundario a la negativa del niño a irse a la cama<sup>144</sup>.

#### 1.3.2.2 Trastornos respiratorios del sueño

El espectro de los trastornos del sueño relacionados con la respiración, incluye cuadros clínicos que van desde el ronquido habitual al síndrome de resistencia de la vía aérea superior, y a la apnea obstructiva del sueño.

- Ronquido, es una de las principales características del trastorno del sueño relacionado con la respiración. El ronquido habitual se observa en hasta un 27 % de los niños<sup>150</sup>.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). La prevalencia de la apnea obstructiva del sueño en los niños es de 1.2 % a 5.7%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y de la población estudiada. En los niños, la prevalencia máxima es entre los 2 y 8 años de edad, en gran parte debida a la hipertrofia de las amígdalas y adenoides. Su incidencia ha aumentado con el incremento de la obesidad en niños y adolescentes. Otros factores predisponentes incluyen las anomalías craneofaciales y los trastornos neuromusculares. Consiste en la presencia, durante el sueño, de episodios repetidos de obstrucción, completa en el caso de las apneas y parcial en el caso de las hipopneas, al flujo aéreo en la vía aérea alta<sup>151</sup>. Estos episodios provocan con frecuencia una reducción de la saturación de oxígeno. Por definición, las apneas e hipopneas deben durar un mínimo de 10 segundos, y no es infrecuente que se prolonguen incluso durante un minuto o más. Pueden ocurrir en cualquier fase del sueño, aunque lo más frecuente es que lo hagan en las fases 1 y 2, y en la fase REM, produciéndose típicamente las mayores desaturaciones en esta última fase<sup>152 153</sup>. Como consecuencia de las apneas e hipopneas se producen microdespertares, que desestructuran el sueño y hacen que los pacientes se levanten por la mañana cansados, sin sensación de sueño reparador, y tiendan a quedarse dormidos con facilidad durante el día<sup>154</sup>. El tratamiento de este síndrome debe ser etiológico, tratando de corregir aquellos factores que provocan el cierre de la vía aérea. Como tratamiento sintomático se puede emplear una mascarilla de presión positiva continua (CPAP) durante el sueño<sup>155</sup>.

### 1.3.2.3 Hipersomnias

- **Narcolepsia:** La presentación clínica más frecuente de la narcolepsia en niños en edad escolar es una somnolencia diurna excesiva e incontrolable. Otro de los síntomas que puede estar presente es la cataplexia, debilidad repentina de los músculos del cuerpo, especialmente las piernas, pero también de la cara y el cuello, que a menudo es provocada por una emoción intensa, especialmente la risa. Entre el 50%-70% de los pacientes con narcolepsia infantil presentan cataplexia. También pueden presentar parálisis del sueño y alucinaciones, pero son menos frecuentes. Sólo entre un 10%-25% de las personas afectadas presentan estos cuatro síntomas durante la evolución de la enfermedad<sup>156</sup>. Estos síntomas son el resultado de una erupción de sueño REM en pacientes que están despiertos. En estudios retrospectivos de casos clínicos, aproximadamente un tercio de los adultos con narcolepsia describen un inicio antes de los 15 años de edad, y aproximadamente un 15% antes de los 10 años de edad<sup>157</sup>. La mayoría de las personas con narcolepsia tienen niveles bajos del neurotransmisor hipocretina, que promueve la vigilia. La mayoría de los casos se presentan en personas sin antecedentes familiares, aunque hay grupos familiares que presentan el trastorno, particularmente en aquellos que muestran cataplexia<sup>158</sup>.
- **El Síndrome de Kleine-Levin** es una afección rara que afecta principalmente a adolescentes; comienza durante la segunda década de la vida en aproximadamente el 80% de los casos, con una proporción hombre/mujer de 2:1. El Síndrome de Kleine-Levin se caracteriza por períodos de somnolencia extrema, alternando con hiperfagia (hambre excesiva o apetito voraz), cambios psicológicos y síntomas conductuales. La causa y la patogénesis del síndrome de Kleine-Levin son actualmente desconocidas<sup>159</sup>.

#### 1.3.2.4 Alteraciones del ritmo circadiano

- Síndrome de la fase del sueño retrasada. Se caracteriza por un retraso (habitualmente mayor de dos horas) en los tiempos de conciliación del sueño y despertar, en relación con los horarios convencionales o socialmente aceptados. Los individuos afectados por esta entidad tienen una práctica imposibilidad para dormirse y despertarse a una hora razonable, haciéndolo más tarde de lo habitual. La estructura del sueño es normal, destacando únicamente en los estudios polisomnográficos un importante alargamiento de la latencia del sueño o el tiempo que tardan en dormirse los pacientes. Parece existir un componente genético, habiéndose demostrado asociaciones entre polimorfismos en algunos genes (hPer3, HLA, Clock) y el retraso en la fase del sueño<sup>160</sup>. Es más frecuente entre adolescentes y adultos jóvenes, siendo su prevalencia del 7-16%<sup>161</sup>. Aunque se han descrito casos de inicio en la infancia, la edad media de inicio de los síntomas son los 20 años.

#### 1.3.2.5 Parasomnias

Las parasomnias son trastornos de la conducta o comportamientos anormales que tienen lugar durante el sueño<sup>162</sup>. En muchos casos hay datos sobre la influencia genética<sup>163</sup>.

- Despertar confusional<sup>164</sup>. Se conoce también como “borracheira del despertar”. Se caracteriza por la aparición de un cuadro confusional al despertarse del sueño. Los individuos que sufren este trastorno se despiertan desorientados en tiempo y en espacio, con bradipsiquia y con una marcada disminución de la atención y de la respuesta a los estímulos; habitualmente suelen presentar también cierto grado de

amnesia anterógrada o retrógrada. El comportamiento durante el despertar confusional puede ser apropiado o, por el contrario, el sujeto puede mostrarse agresivo y violento, consigo mismo o con el acompañante. Los episodios confusionales pueden durar desde algunos minutos, lo más frecuente, hasta varias horas. Su prevalencia es mayor en los niños y en los adultos jóvenes, y habitualmente desaparecen con la edad.

- **Sonambulismo.** Este trastorno consiste en el desarrollo, durante las fases de sueño profundo o delta (generalmente en la primera mitad del tiempo de sueño), de una secuencia de comportamientos complejos que habitualmente incluyen el caminar. Antes de comenzar a caminar, los individuos pueden sentarse en la cama y mirar alrededor de una forma confusa. Además, pueden llevar a cabo otras conductas aprendidas durante la vigilia, e incluso adoptar comportamientos agresivos. Los ojos suelen permanecer abiertos y con sensación de asombro. Durante los episodios, los sujetos se encuentran profundamente dormidos, siendo difícil despertarles del sueño; cuando esto se consigue, suelen encontrarse confusos, y con amnesia de lo ocurrido. Es más frecuente en la infancia, con una prevalencia aproximada de un 17%<sup>165</sup>. No existe un tratamiento etiológico, siendo necesario el adoptar medidas que eviten accidentes fortuitos.
- **Terrores nocturnos.** Se caracterizan por la aparición súbita y durante las fases de sueño profundo, en la primera mitad de la noche, de episodios de llanto o grito inesperados, con una expresión facial de miedo o terror intensos, y que se acompañan de una importante descarga autonómica, con taquicardia, taquipnea, diaforesis, etc. Habitualmente el sujeto permanece sentado en la cama durante los episodios, profundamente dormido y sin responder a los estímulos externos; si se le despierta suele encontrarse confuso y desorientado, sin recordar lo que estaba

sucedendo. Generalmente los padres describen al niño como incalmable e inconsolable durante el episodio. La prevalencia en la infancia, es del 1-6,5%<sup>165</sup>.

- Pesadillas. Son ensoñaciones muy vivenciadas, de contenido desagradable, y que producen una importante sensación de miedo en el sujeto, llegando a despertarle en muchas ocasiones. Ocurren durante la fase REM del sueño, y a diferencia de los terrores nocturnos, predominan en la segunda mitad de la noche y el sujeto suele recordar y es consciente de lo sucedido cuando se despierta. Son muy frecuentes en la infancia, siendo la incidencia más alta entre los 5 y los 10 años<sup>166</sup>.

#### 1.3.2.6 Movimientos anormales relacionados con el sueño

- Síndrome de piernas inquietas. Es un trastorno del sueño caracterizado por una necesidad imperiosa e irresistible de mover las piernas<sup>167 168</sup>. Con mucha frecuencia, aunque no siempre, se acompaña de incómodas e incluso dolorosas parestesias en el interior de las piernas. La necesidad de mover las piernas y las posibles parestesias acompañantes empeoran con el reposo (en decúbito o en sedestación), y suelen mejorar, de forma prácticamente inmediata, caminando o moviendo las piernas. Suele ser peor por las tardes y las noches, mientras que su intensidad disminuye considerablemente por las mañanas. Aparece en la transición vigilia-sueño, cuando el paciente está todavía despierto, dificultando la conciliación del sueño al principio de la noche o tras los despertares nocturnos<sup>169 170</sup>. Aunque, como su propio nombre indica, afecta predominantemente a las extremidades inferiores, los síntomas pueden presentarse también en los miembros superiores. Si bien el síndrome de las piernas inquietas ha sido considerado tradicionalmente como un trastorno de la edad adulta media y avanzada, diversos estudios<sup>171</sup> han mostrado que puede presentarse en la infancia.

Se puede utilizar la Escala de Gravedad del Síndrome de las Piernas Inquietas Pediátrico para cuantificar la gravedad y el impacto funcional de los síntomas<sup>172</sup>.

- Movimientos periódicos de las piernas. Son episodios repetidos de movimientos bruscos, rápidos e involuntarios, de las extremidades<sup>173</sup>. Suelen producirse en secuencias de 4 ó más movimientos, separados entre sí por un intervalo de 5 a 90 segundos (habitualmente 20-40 segundos). Los episodios ocurren sobre todo en las fases 1 y 2 del sueño, pero pueden extenderse a lo largo de toda la noche. Como consecuencia de los mismos, se producen microdespertares repetidos y una interrupción brusca del sueño<sup>174 175 176</sup>. Habitualmente afectan a las extremidades inferiores, y consisten en una extensión del primer dedo del pie, en combinación con una flexión parcial del tobillo, la rodilla y, en ocasiones, también la cadera. Puede además afectar a los miembros superiores.





## 1.4 TDAH y alteraciones del sueño

### 1.4.1 Introducción

La asociación entre los trastornos del sueño con TDAH es multifacética y compleja. Se informa que la prevalencia de trastornos del sueño en los individuos con TDAH se sitúa en un intervalo desde 25 hasta 55%<sup>177</sup>. En un estudio australiano, el 62% de los niños con TDAH tenían problemas moderados o graves del sueño y el 22% tomó medicamentos para dormir durante el periodo de observación de 1 semana<sup>178</sup>.

Los problemas de sueño pueden ser una característica intrínseca de TDAH, o pueden tanto exacerbar como ser exacerbados por los síntomas de enfermedades comórbidas. Los problemas de sueño pueden desarrollar síntomas parecidos a los del TDAH, lo que podría conducir a un diagnóstico erróneo. Los efectos de la restricción del sueño, pueden dar lugar a trastornos del comportamiento o alteraciones funcionales que son notablemente similares a los de TDAH. Las relaciones se complican aún más por el uso de medicamentos psicoestimulantes para tratar el TDAH, porque pueden perjudicar el sueño en algunos pacientes, pero paradójicamente mejorar el sueño en otros a través de un efecto calmante. Por estas razones, se ha recomendado que los trastornos primarios del sueño deben ser descartados antes de iniciar tratamiento con medicamentos para el TDAH. Las intervenciones conductuales dirigidas a mejorar el sueño pueden beneficiar a algunos pacientes y deben formar parte del plan de gestión de TDAH multimodal recomendado para los pacientes que reciben tratamiento farmacológico.

Las comorbilidades psiquiátricas son comunes en los niños diagnosticados de TDAH: hasta el 87% de los niños con un diagnóstico de TDAH tienen al menos una comorbilidad, y el 20% tiene tres o más condiciones comórbidas<sup>179</sup>. Enfermedades psiquiátricas como el trastorno bipolar, autismo, el trastorno de estrés postraumático y el trastorno obsesivo compulsivo a menudo se producen en coincidencia con TDAH, y también están asociados con trastornos del sueño, que pueden tanto acompañar como exacerbar los síntomas psiquiátricos comórbidos.

Los problemas en el sueño son propensos a tener efectos adversos sobre de la calidad de vida de los niños con TDAH y sus familias<sup>180</sup> y también pueden contribuir al desarrollo de ansiedad, depresión o trastorno negativista desafiante. Las complejas interacciones multidireccionales entre problemas de sueño y TDAH, junto con las comorbilidades psiquiátricas y la utilización de fármacos, siguen sin estar claros a pesar de una amplia investigación. La naturaleza recíproca de las relaciones entre el TDAH y el sueño puede reflejar la superposición de funciones entre las regiones neuroanatómicas del cerebro implicadas en la atención, la excitación y la regulación del sueño<sup>181</sup>.

#### 1.4.2 Prevalencia de los trastornos del sueño en el TDAH

Los síntomas de falta de atención e hiperactividad se correlacionan con alteraciones del sueño, tanto en la duración como en la calidad del mismo. En concreto, existe una asociación entre el TDAH, problemas para conciliar el sueño y parasomnias, sin embargo, el conocimiento actual no aborda la naturaleza ni la direccionalidad de la causalidad<sup>182</sup>. Un estudio de casos controles concluye que la frecuencia de problemas en el sueño en grupo TDAH es un 84,8%, mayor que el grupo control, incluyendo una peor calidad de vida, peor salud física y psicosocial<sup>183</sup>.

Cortese y colaboradores<sup>184</sup> publicaron un metaanálisis sobre TDAH y trastornos del sueño en niños que recogía estudios realizados tanto con parámetros objetivos (polisomnografía y/o actigrafía) como subjetivos (cuestionarios) publicados entre 1987 y 2008. Las conclusiones principales establecían que, según los indicadores subjetivos, los niños con TDAH presentan más problemas a la hora de acostarse y más despertares nocturnos que los controles sanos; y según parámetros objetivos revelaron mayor fragmentación del sueño, mala eficiencia de sueño, trastornos respiratorios durante el sueño y excesiva somnolencia diurna. Otros estudios<sup>185 186</sup> refieren que los problemas de sueño afectan a más del 50% de las familias con niños afectados de TDAH, principalmente dificultades para iniciar el sueño (retraso de sueño y resistencia a la hora de ir a la cama) y dificultades para mantener el sueño con despertares frecuentes e inquietud. Es importante considerar que los trastornos del sueño, per se, constituyen un factor añadido que limita la calidad de vida de estos niños y de sus familias.

#### 1.4.3 Medición del sueño en TDAH

El sueño puede ser medido a través de medidas objetivas (polisomnografía [PSG], actigrafía y la prueba de latencia múltiple del sueño [MSLT]) y medidas subjetivas (cuestionarios parentales y diarios de autopercepción)<sup>184</sup>.

##### 1.4.3.1 Medidas objetivas

- Polisomnografía

La polisomnografía consiste en la medición simultánea y continua de múltiples parámetros fisiológicos, y por lo general se lleva a cabo en un laboratorio del sueño. Una combinación de la electroencefalografía, electrocardiograma, electromiograma,

electrooculografía, neumografía y oximetría de pulso, a veces junto con grabaciones audiovisuales. Es considerado como el "patrón oro" para la medición objetiva del sueño, pero está sujeto a una serie de limitaciones, como el efecto de la primera noche, por estar en un ambiente no familiar o la impresión de la maquinaria, por lo que las alteraciones en los parámetros en una sola noche pueden diferir de los registrados en las noches posteriores<sup>187</sup>.

En un meta-análisis de 11 estudios, el único hallazgo polisomnográfico con significación estadística fue una mayor incidencia de movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (PLMS) en niños con TDAH que en los controles<sup>188</sup>. Un metaanálisis posterior en pacientes no medicados <sup>184</sup>, encontró como hallazgos polisomnográficos estadísticamente significativos una menor eficiencia del sueño, mayor índice de apnea-hipopnea (IAH) y un mayor número de cambios de fase de sueño por hora en los niños con TDAH que en los controles. Otros estudios que han utilizado polisomnografía para estudiar el sueño concluyen que en los niños con TDAH no medicados frente a los controles, no hay diferencias estadísticamente significativas en cualquier índice polisomnográfico, incluyendo PLMS, IAH y la eficiencia del sueño <sup>189</sup>sin embargo, otro estudio ha reportado diferencias estadísticamente significativas en casi todos los parámetros evaluados polisomnográficos. Este estudio también indica que los niños con síntomas de hiperactividad tenían un índice de PLMS mayor que aquellos con TDAH predominantemente inatento<sup>190</sup>.

Varios estudios han reportado cambios durante el sueño en los movimientos oculares rápidos (REM) en niños y adolescentes con TDAH<sup>191</sup>. Sin embargo, tres metanálisis de estudios polisomnográficos no encontraron alteraciones significativas en los parámetros del sueño REM en los niños con TDAH en comparación con los controles. Inconsistencias

entre los estudios en el sueño REM si se aumenta o disminuye en pacientes con TDAH en comparación con los controles se han atribuido a cambios en el sueño REM durante la maduración<sup>192</sup>.

Un estudio reciente refiere que la macroestructura del sueño no es significativamente diferente en los niños con TDAH que en los controles, sin embargo, si se objetivan alteraciones en la microestructura del sueño, como una reducción de la tasa del patrón cíclico alternante total así como una menor duración de las secuencias de los patrones cíclicos alternantes<sup>193</sup>.

A través de polisomnografía se ha investigado la relación entre los parámetros de sueño y la función cognitiva en niños no tratados farmacológicamente sugiriendo como predictores de la función cognitiva la onda lenta del sueño, la etapa 2 del sueño REM del sueño, y el índice de movimiento de las extremidades con despertares<sup>194</sup>

En resumen, la evidencia disponible de estudios polisomnográficos es más concordante para las asociaciones de TDAH con apnea/hipopnea y la actividad motora de PLMS nocturna en niños. El número de estudios es limitado, y algunos parámetros han sido reportados en sólo uno o dos estudios, lo que indica una necesidad de investigación adicional.

Por otra parte, los índices polisomnográficos actuales pueden no ser lo suficientemente sensibles como para detectar patrones sutiles de la fragmentación del sueño<sup>195</sup>. Por ejemplo, los episodios de PLMS son mayores en niños con TDAH respecto a controles de desarrollo típico, pero tienen un bajo índice de periodicidad, que pueden no estar registrado en todos los índices polisomnográficos de PLMS. Mayores índices de

periodicidad están presentes en síndromes de piernas inquietas del adulto, narcolepsia y otros trastornos del sueño <sup>196</sup>.

Los estudios polisomnográficos son generalmente pequeños (unos 20-30 participantes por brazo), por los que se requieren muestras mayores y estudios multicéntricos para obtener resultados consistentes.

Los parámetros del sueño en niños con TDAH están influenciados por la edad, el género, las comorbilidades, los criterios diagnósticos y el subtipo de TDAH, los efectos de primera noche (necesidad de una noche de adaptación para compensar), sin embargo, estas variables no se controlan en muchos estudios. En particular, los diferentes criterios diagnósticos utilizados en diferentes estudios pueden ser un factor importante que subyace a la inconsistencia de los resultados entre los estudios polisomnográficos <sup>192</sup>.

- Actigrafía:

La actigrafía implica el uso de un sensor, por lo general en la muñeca, para medir la actividad motora. Los dispositivos actuales son pequeños, ligeros y discretos. A pesar de la creciente utilización de la actigrafía en estudios pediátricos, ésta es incapaz de proporcionar información sobre la arquitectura del sueño, PLMS, ronquidos o apnea/hipopnea. En comparación con la polisomnografía, la actigrafía puede sobreestimar el número de despertares en el sueño y el cálculo del tiempo total de sueño, así como subestimar la latencia del sueño (presumiblemente debido a la inmovilidad que generalmente precede al sueño) <sup>197</sup>. Sin embargo, la actigrafía tiene la ventaja de proporcionar un medio no invasivo para medir los patrones de sueño-vigilia objetivamente durante largos períodos de tiempo en condiciones cotidianas.

Un meta-análisis de cuatro estudios que utilizan actigrafía, proporcionaron como datos estadísticamente significativos mayor latencia del sueño y menor tiempo de sueño en los niños no medicados con TDAH que en los controles con desarrollo típico <sup>184</sup>. En estudios posteriores actigráficos, se concluyó que existían diferencias estadísticamente significativas entre los niños con y sin TDAH en la latencia del sueño, la eficiencia del sueño y el tiempo total de sueño, también han informado de inestabilidad o aumento en la variabilidad noche a noche en los parámetros del sueño en pacientes con TDAH en comparación con los controles<sup>198</sup>. Sin embargo, la literatura no es concluyente ya que en otro estudio de características similares no se encontraron diferencias en dichos parámetros <sup>199</sup>. En otro estudio con población adolescente se encontró mayor número de despertares en adolescentes con TDAH <sup>200</sup>.

- Test de latencias múltiples del sueño:

El test de latencias múltiples del sueño (TLMS) proporciona una medida de somnolencia diurna. Consiste en 4 o 5 siestas diurnas de una duración entre 20 o 40 minutos cada 2 horas registrando actividad cerebral, movimiento ocular, mentón, EKG y respiración. Entre siesta y siesta el paciente ha de estar levantado y despierto. En el TLMS se calcula la latencia media de sueño que es el promedio de del inicio del sueño de las 5 siestas y el número de siestas con REMs. No existen valores de normalidad en la actualidad sobre la latencia de sueño, ya que esta depende de la edad, el sexo y otros factores genéticos y médicos y protocolo de las pruebas. Actualmente la clasificación internacional de los trastornos del sueño considera patológico, cuando el exceso de sueño diario es acompañado de inicios cortos de sueño con un promedio menor de ocho minutos; y normal, cuando existe un promedio de sueño mayor a 15 minutos. En el metanálisis<sup>184</sup>, el tiempo medio necesario para conciliar el sueño utilizando TLMS fue estadística y



significativamente menor en los pacientes con TDAH que en los controles. Estudios más recientes no han encontrado diferencias significativas entre los niños con TDAH y los controles en los resultados TLMS<sup>199</sup>. Tampoco hay acuerdo entre los tres estudios que han investigado la cuestión de si los resultados TLMS se correlacionan con medidas objetivas de sueño nocturno en los individuos con TDAH<sup>201 202 199</sup>.

#### 1.4.3.2 Medidas subjetivas

Las medidas subjetivas de sueño en los niños se basan en informes de los padres o del propio niño, e incluyen:

- Cuestionario de Hábitos de Sueño, Sleep Habits Questionnaire for Children (CSHQ)
- Escala de Trastornos del Sueño en la Infancia, Sleep Disorder Scale for Children (SDSC)
- Escala de conducta del sueño de la Infancia (CSBS)
- Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh
- Escala de Somnolencia de Epworth
- Diarios de sueño

Un meta-análisis de estudios subjetivos encontró que el TDAH se asoció con alteraciones en seis medidas subjetivas de sueño informadas por los padres comparado con los controles<sup>184</sup>. Se observaron mayores diferencias en la medida de resistencia a la hora de acostarse, seguido por la dificultad para despertarse por la mañana, dificultades para el inicio del sueño, trastornos respiratorios del sueño, despertares nocturnos y somnolencia durante el día. Otros problemas de sueño según los informes en niños con TDAH incluyen insomnio de conciliación, despertar nocturno, actividad nocturna,

ronquidos, dificultad para respirar, sueño no reparador, parasomnias, pesadillas, somnolencia diurna, fase retardada del sueño, tiempo de sueño corto y ansiedad a la hora de acostarse<sup>203</sup>.

#### 1.4.3.3 Pros y contras entre las medidas objetivas y subjetivas del sueño

Mientras que los estudios objetivos son susceptibles a artefactos (por ejemplo, efectos de primera noche), los estudios naturalistas están sujetos a variables no controladas, tales como horarios de trabajo de los padres, estilo de crianza, la estructura familiar, los hábitos de los niños y adolescentes. Varios estudios han puesto de manifiesto discrepancias entre los resultados obtenidos con las medidas objetivas y subjetivas de sueño en los pacientes diagnosticados de TDAH. En un estudio en niños, las estimaciones de los padres en la latencia de sueño superaron las estimaciones actigráficas en alrededor del 75% de los casos, aunque la latencia de sueño fue mayor en los niños con TDAH que en los controles utilizando ambas medidas<sup>204</sup>. Los informes subjetivos pueden hacer hincapié en las noches particularmente problemáticas, las cuales no pueden ser recogidas en la medición objetiva de una sola noche, como tampoco el promedio de las mediciones objetivas lo largo de varias noches. De hecho, la variabilidad intra-individual en los parámetros del sueño se informa mayor en los pacientes con TDAH que en los controles. La sensibilidad parental a los problemas de comportamiento antes de acostarse también puede dar lugar a diferencias en comparación con las evaluaciones objetivas<sup>205</sup>. En resumen, los métodos objetivos y subjetivos disponibles para la evaluación de sueño presentan ventajas e inconvenientes, por lo que una sola técnica no proporciona una imagen completa de las complejas interacciones entre el sueño y TDAH.

#### 1.4.4 Asociación de los problemas de sueño con los subtipos de TDAH

Los diferentes patrones de alteración del sueño pueden ser característicos de cada subtipo de TDAH. Algunos estudios muestran que los trastornos del sueño referidos por los padres son más comunes en el TDAH tipo combinado que en el TDAH predominantemente inatento<sup>206</sup>, mientras que otros describen una mayor somnolencia diurna en el TDAH predominantemente inatento que en el combinado<sup>207</sup>. Sin embargo, un estudio reciente no encuentra diferencias entre los problemas de sueño y las presentaciones del TDAH utilizando la Prueba de latencia múltiple del sueño y la polisomnografía<sup>208</sup>

Sin embargo, las diferencias en la gravedad de los síntomas entre los subtipos de TDAH pueden ser un elemento confusor a la hora de analizar los problemas en el sueño. El Trastorno hiperactivo diagnosticado de acuerdo con los criterios CIE-10 se considera generalmente como una forma más grave de TDAH que el descrito por el DSM. Los niños diagnosticados de trastorno hiperactivo tenían graves problemas de sueño según un estudio que utilizaba informes de los padres<sup>209</sup>. Por otra parte, si diferentes problemas del sueño se asocian con los diferentes subtipos de TDAH, esto representa otra variable potencialmente incontrolada en los estudios de investigación.

#### 1.4.5 Relación de los diferentes trastornos del sueño con el TDAH

Existen trastornos específicos del sueño que se asocian con TDAH o con síntomas ADHD-like, por lo que el cribado sistemático de los problemas del sueño ha sido recomendado en la evaluación inicial y en el seguimiento de los pacientes con TDAH<sup>210</sup>. La falta o deterioro del sueño en los niños se sabe que tiene manifestaciones neurocognitivas, neuroconductuales y funcionales que coinciden con las características

principales del TDAH <sup>195</sup>. La restricción experimental de sueño tiene impacto sobre la atención y las funciones cognitivas de nivel superior<sup>211</sup>, así como se ha demostrado que afecta el funcionamiento neuroconductual de niños con desarrollo típico<sup>212</sup>. Ningún estudio experimental, sin embargo, ha demostrado que la restricción de sueño induce hiperactividad o impulsividad en niños <sup>211</sup>, a pesar de la percepción de que la hiperactividad 'paradójica' existe como una respuesta conductual a la somnolencia diurna <sup>195</sup>. Varios estudios observacionales en niños con desarrollo normal, han demostrado que la falta de sueño se correlaciona con los síntomas y comportamientos TDAH-like según informes de los padres <sup>213</sup> y de los profesores <sup>214</sup>.

- Trastornos respiratorios del sueño y apnea obstructiva del sueño

Los trastornos respiratorios del sueño incluyen un amplio espectro de entidades, desde el ronquido hasta el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAOS). Existe una elevada incidencia, del 25 al 57%, de niños y adolescentes con TDAH presentan trastornos respiratorios relacionados con el sueño. La presencia de hipercapnia, hipoxia y el aumento de la producción de radicales libres, citoquinas inflamatorias y estrés oxidativo en pacientes provoca disfunción neurológica, que puede conducir a síntomas de inatención, hiperactividad o impulsividad. La causa más frecuente del SAOS es la hipertrofia adenoidea y amigdalas.

- Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las extremidades

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno neurológico caracterizado por una necesidad irresistible de mover las piernas para aliviar sensaciones incómodas en reposo. Los movimientos periódicos de las extremidades constituyen un síndrome clínico

caracterizado por movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (PLMS) de carácter específico y con una frecuencia de movimiento determinada por polisomnografía. Mientras que el 2% de los niños y adolescentes con desarrollo normal (8-17 años) cumplen criterios para el diagnóstico de SPI, hasta el 44% de los niños con TDAH tienen síntomas del SPI, y el 26% de los niños con SPI tienen síntomas de TDAH<sup>215</sup>. Por tanto, resulta necesario hacer hincapié en la importancia de identificar el SPI durante la evaluación clínica de los niños con síntomas de TDAH. Como se ha descrito anteriormente, el aumento de PLMS en pacientes con ADHD en comparación con los controles es un hallazgo común en estudios polisomnográficos. El impacto del SPI o PLMS sobre el sueño podría conducir no sólo a la manifestación de síntomas diurnos parecidos a los descritos para el TDAH diurna, sino también a resistencia a la hora de acostarse, que puede confundirse con la oposición o desafío, debido a los síntomas desagradables que sufren<sup>216</sup>.

- Trastornos del ritmo circadiano

La principal característica de los trastornos del ritmo circadiano, es la falta de alineación del patrón de sueño con el ciclo terrestre, dando lugar a la interrupción del sueño durante la noche y problemas de funcionamiento diurno. En el trastorno de fase retardada del sueño, el sueño y la vigilia se produce después de lo normal, y esto puede manifestarse como insomnio de conciliación, dormir por el día y dificultad para despertarse por la mañana. Tales problemas del sueño son comunes, especialmente durante la adolescencia: un meta-análisis de estudios de sueño de los adolescentes reveló un patrón retardado del sueño-vigilia en todo el mundo que era consistente con el trastorno por retraso de fase del sueño dando lugar a una disminución del tiempo total de sueño y a somnolencia diurna<sup>217</sup>. Hay pruebas que sugieren que el TDAH puede estar

asociado con trastornos del ritmo circadiano. Ha sido descrito un patrón retardado de secreción de melatonina en niños con TDAH en comparación con los controles<sup>218</sup>. También se ha descrito que los niños con TDAH presentan una mayor tendencia a una tipología circadiana vespertina que los controles, tal como se evaluó mediante la Escala de matutinidad-vespertinidad para niños (MESCV). Los resultados de este instrumento se correlacionaron con medidas polisomnográficas de mayor latencia del sueño<sup>219</sup>.

- Interacción de la obesidad con trastornos de sueño y TDAH

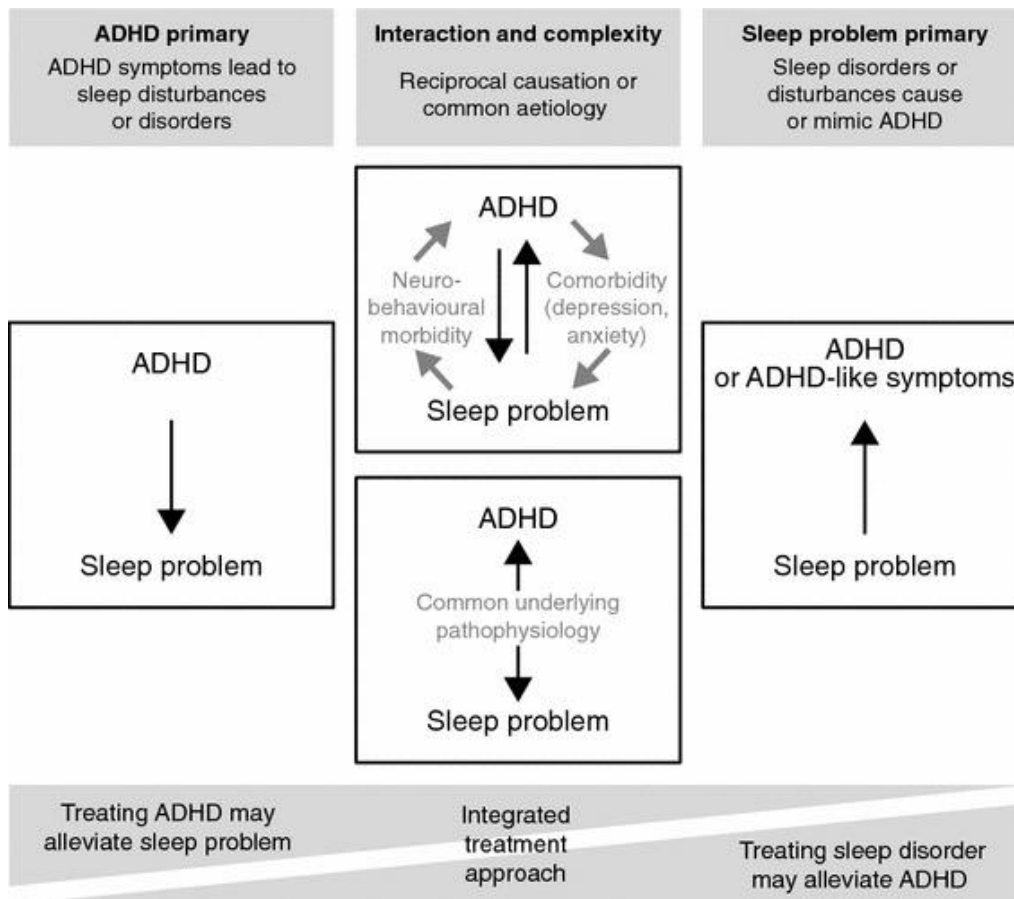
La impulsividad y la falta de atención relacionados con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) pueden aumentar la ingesta de alimentos y, en consecuencia, aumentar el peso<sup>220</sup>. Sin embargo, la naturaleza de la asociación entre la obesidad/sobrepeso y TDAH no se conoce con exactitud. Un reciente metaanálisis de 42 estudios encontró una asociación significativa entre obesidad y TDAH tanto para niños como en adultos. Un 70% de los adultos diagnosticados con TDAH presentaban obesidad y un 40% en población infantil. La asociación también resultó significativa para el sobrepeso. Concluye también que los individuos medicados para el TDAH no se encuentran en mayor riesgo de presentar obesidad<sup>221</sup>. En un estudio longitudinal de 33 años de seguimiento, el 41,4% de los adultos que tenían TDAH tipo combinado habían sido obesos cuando eran niños, en comparación con el 21,6% de los que no tienen un diagnóstico de TDAH infantil<sup>222</sup>. En un estudio retrospectivo una proporción mayor de pacientes con TDAH eran obesos después de los 20 años en comparación con los controles, sin embargo, esta diferencia se observó sólo en pacientes de sexo femenino<sup>223</sup>. La obesidad, a su vez, se correlaciona con trastornos respiratorios del sueño y otros trastornos del sueño<sup>224</sup>, menor duración del sueño y menor tiempo en la cama<sup>225</sup> y en

adolescentes con obesidad, pero sin diagnóstico de TDAH, la somnolencia diurna se ha correlacionado con mayores puntuaciones en síntomas de TDAH<sup>226</sup>. En conjunto, estos datos sugieren una interacción compleja entre TDAH, obesidad y trastornos del sueño.

#### 1.4.6 Modelo conceptual de las interacciones entre el TDAH y las alteraciones del sueño

Las medidas subjetivas u objetivas para medir el sueño no proporcionan información sobre la causalidad de las mismas, por lo que se describe un modelo conceptual de las posibles relaciones entre los problemas del sueño y los síntomas del TDAH. Este marco teórico se compone de cuatro escenarios hipotéticos.

1. En el primer escenario, el TDAH da lugar a problemas en el sueño. Esto puede ser debido a la hiperactividad, la motricidad nocturna o las alteraciones de conducta (por ejemplo, resistencia a la hora de acostarse). Este escenario parece más pertinente para los pacientes con TDAH subtipo hiperactivo/impulsivo que para las personas con TDAH predominantemente inatento. Si los problemas del sueño son una consecuencia de los síntomas del TDAH, el tratamiento con estimulantes puede ayudar a un paciente a dormir, por la reducción de estos síntomas. Sin embargo, la disminución de la eficacia del fármaco por el tiempo de duración del mismo, puede dar lugar a la recuperación de los síntomas a la hora de acostarse.



**Figura 2.** Modelo conceptual de los modos de interacción TDAH-sueño

*La reproducción de la figura respeta los derechos copyright. Aparece en: 1. Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. ADHD Atten Deficit Hyperact Disord. 2015;7(1):1-18.*

2. En el segundo de los escenarios, los trastornos del sueño son los responsables de los síntomas diurnos, hiperactividad, inatención, alteraciones de conducta, etc que se asemejarían a los síntomas característicos del TDAH. La evidencia más fuerte de que un trastorno del sueño puede producir síntomas “TDAH-like”, es la mejora de estos síntomas después de la intervención quirúrgica para mejorar la respiración nocturna. Se ha recomendado que los trastornos primarios del sueño sean descartados antes de diagnosticar el TDAH<sup>227 228</sup>. En esta situación, los medicamentos psicoestimulantes podrían ser ineficaces o



incluso podrían agravar los problemas del sueño. En contraste, el tratamiento de un trastorno del sueño subyacente mejoraría el comportamiento del niño durante el día<sup>229</sup>.

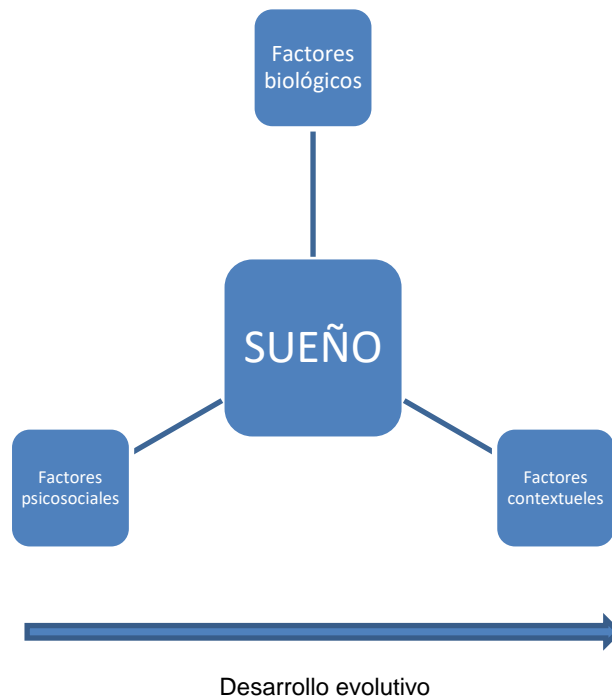
3. En otra situación, los trastornos del sueño y el TDAH son coincidentes, exacerbándose mutuamente los síntomas en bucle. Los individuos con TDAH podrían ser a la vez más vulnerables a los efectos de las alteraciones del sueño y más propensos a trastornos del sueño que los niños con desarrollo típico<sup>228</sup>. Además, es común la presencia de comorbilidad psiquiátrica en niños con TDAH y ésta puede estar asociada con problemas de sueño. Por otra parte, se ha informado de la asociación entre somnolencia diurna y síntomas internalizantes, existiendo mayor somnolencia diurna en los niños con trastorno de ansiedad; lo que sugiere que la falta de sueño puede afectar negativamente a la regulación emocional y a la atención.<sup>203</sup> La posible interacción entre el sueño, el TDAH y la ansiedad en los niños puede estar relacionada con las alteraciones observadas en individuos con falta de sueño, debido a que se superponen los mismos circuitos cerebrales implicados<sup>230</sup>. Sin embargo, los trastornos del sueño en el TDAH pueden ocurrir independientemente de las comorbilidades psiquiátricas, como se ha demostrado en algunos estudios<sup>204</sup>. Sin embargo, los trastornos psiquiátricos comórbidos (internalizantes y externalizantes) pueden exacerbar tanto los problemas del sueño como los síntomas del TDAH.
4. Como hipótesis final, se recogen los mecanismos neurobiológicos, que se solapan para dar lugar tanto al TDAH como a los trastornos del sueño. Los trastornos del ritmo circadiano, los trastornos del sueño/ vigilia y los trastornos de retraso de fase del sueño podrían compartir mecanismos fisiopatológicos

con el TDAH. Se postula que pueda existir una predisposición genética a una disregulación del sueño en un subgrupo de pacientes con diagnóstico de TDAH<sup>231</sup>. Existen unas diferencias intra-individuales en las tareas neuropsicológicas en los pacientes con TDAH<sup>232 233</sup>, y una imagen similar de variabilidad se observa en los patrones de sueño en los niños con TDAH<sup>234 235</sup>.

#### 1.4.7 Modelo biopsicosocial y contextual para el estudio de las alteraciones del sueño en el TDAH

Los factores biopsicosociales pueden afectar al sueño en los niños con TDAH. El estudio de los mismos puede arrojar luz sobre las asociaciones entre las alteraciones del sueño y el TDAH (así como los problemas de atención en general). Los niño/as con TDAH presentan una serie de deficiencias funcionales que a menudo se extienden a múltiples áreas de su vida, por ejemplo, en comparación con sus pares, los niño/as con TDAH experimentan tasas más altas de conflicto familiar<sup>236</sup>, más problemas entre iguales<sup>237</sup>, fracaso escolar<sup>238</sup>, problemas comórbidos de salud mental<sup>239</sup>, uso de sustancias<sup>240</sup> y mayor tasa de accidentes<sup>241</sup>. No dormir bien también está relacionado con cada uno de estos dominios funcionales.

Algunos de estos factores se discuten a continuación para demostrar cómo los factores psicosociales y contextuales pueden ayudarnos a comprender mejor las características del sueño en jóvenes con TDAH.



**Figura 3.** Modelo biopsicosocial y contextual para el estudio de las alteraciones del sueño en el TDAH

*La reproducción de la figura respeta los derechos copyright. Aparece en: Becker SP y colaboradores. Advancing a Biopsychosocial and Contextual Model of Sleep in Adolescence: A Review and Introduction to the Special Issue. J Youth Adolesc. 2015;44(2):239-270*

- Factores biológicos

El desarrollo evolutivo de los niños está acompañado de cambios neurológicos, incluido la reorganización cerebral y la poda sináptica<sup>242</sup>. Estos cambios también tienen un impacto en la arquitectura del sueño, existiendo una modificación mayor del patrón de sueño a medida que los niños entran en la adolescencia<sup>243</sup>. Se produce una disminución del sueño de onda lenta, ondas delta y theta, desde los 11 hasta los 16 años<sup>243</sup>. Estos cambios electroencefalográficos, se producen a la misma vez que la disminución en la materia gris cerebral<sup>244</sup>, reducción del grosor cortical y aumento del volumen de materia blanca<sup>245</sup>, como consecuencia de la poda neuronal<sup>246</sup>.

La adolescencia se caracteriza por una preferencia nocturna (a menudo descrito como un cambio de "alondra de la mañana" a "búho nocturno"), que está vinculado al cambio puberal<sup>243</sup> y que alcanza su punto máximo alrededor de los 20 años. También la edad influye en la sintomatología del TDAH, se observa que a medida que avanza la edad los síntomas de hiperactividad disminuyen. Por tanto, resulta importante que los estudios que analicen las alteraciones del sueño en los niños consideren dichos cambios.

Otro punto a considerar es el género, existen informes contradictorios sobre las diferencias de género en el sueño de los niños, sobre todo durante la adolescencia. En el estudio de Calhoun y colaboradores<sup>247</sup>, refieren que las niñas presentan mayores problemas de sueño y que estos pueden estar mediados por factores hormonales. En cuanto a la estructura del sueño, un estudio de Campbell y colaboradores<sup>246</sup> encontraron una mayor amplitud de la onda delta en el sueño NREM en niños de 12 años en comparación con las niñas, pero no se encontraron diferencias de género en niño/as de 9 años, sugiriendo que la disminución en la amplitud de la onda delta del sueño NREM puede comenzar a una edad más temprana en las niñas que en los niños. Datos adicionales de su estudio longitudinal han demostrado que las niñas y los niños tienen una potencia delta NREM similar entre las edades de 9 a 11 años, pero que las niñas tienen menos poder delta que los niños entre las edades de 12 a 14 años, aunque la tasa de disminución del poder delta en la adolescencia es similar en ambos géneros<sup>248</sup>.

En muestras de niños con TDAH sí que se encuentran algunos datos que apuntan no solo a unas características sintomatológicas diferentes entre niños y niñas, sino también a un perfil de sueño diferente. En una muestra de 147 niños (61 niñas) diagnosticados con TDAH subtipo Inatento, se encontró un peor funcionamiento del sueño en las niñas en el dominio "dificultad para levantarse por la mañana"<sup>249</sup>. Sin

embargo, también hay estudios que han encontrado tales diferencias. Corkum y coautores<sup>250</sup> en una muestra de 101 niños con TDAH (17 niñas), tampoco encontraron diferencias entre niños y niñas en las características del sueño informado por los padres. Del mismo modo, en una muestra de 143 niños (43 niñas) con TDAH, los padres no informaron de diferencias de género en "problemas para dormir por la noche durante el último año"<sup>251</sup>..

- Factores psicosociales

En primer lugar, hablaremos de los factores familiares, ya que éstos pueden promover el desarrollo de problemas en el sueño en los niños y adolescentes con TDAH. En particular, los padres de adolescentes con TDAH describen sus entornos familiares como menos organizados y estructurados y con un conflicto familiar significativamente mayor en comparación con los padres de adolescentes sin TDAH<sup>236</sup>. Es menos probable que los padres de niños con TDAH proporcionen una estructura consistente y clara en torno a las reglas y rutinas de la casa, como la hora de acostarse<sup>236</sup>.

Los estilos de crianza parentales en los que está presente el rechazo y la hostilidad están asociados con la delincuencia<sup>252</sup> y el consumo de sustancias en los hijos<sup>253</sup>, que a su vez es probable que afecte el funcionamiento del sueño. Existe evidencia que sugiere que el conocimiento de los padres sobre las actividades y el paradero de sus adolescentes se asocia con menos delincuencia y uso de sustancias para todos los adolescentes, pero puede ser especialmente crítico para los adolescentes con TDAH<sup>254</sup>. Se desconoce, sin embargo, el grado en que los factores familiares contribuyen a los problemas de sueño que comúnmente experimentan los adolescentes con TDAH, o si tales asociaciones están mediadas por un grupo de pares negativo.

Un segundo factor psicosocial que probablemente contribuye a los problemas del sueño en los chicos con TDAH es el funcionamiento académico. Las deficiencias académicas son generalizadas en adolescentes con TDAH<sup>255</sup>. Aunque los problemas del sueño están claramente asociados con los problemas académicos en las muestras basadas en la comunidad<sup>256</sup>, casi no se ha llevado a cabo ninguna investigación que examine si las alteraciones del sueño predicen el funcionamiento académico en muestras de jóvenes con TDAH más allá de los síntomas de falta de atención. En el estudio, Langberg y colaboradores<sup>257</sup> encontraron que la somnolencia diurna autoinformada se asociaba significativamente con un peor funcionamiento académico, calificado por los padres y los profesores. Sin embargo, este estudio fue transversal y evaluó solo un aspecto del funcionamiento del sueño. Además, la edad media de la muestra fue de 11.9 años; sugiriendo los estudios que las mayores tasas de somnolencia diurna se producen con mayor severidad durante y después de la transición a la escuela secundaria. Estos mismos autores publicaron un año después un estudio longitudinal<sup>258</sup>, en el que se evaluaron 62 estudiantes universitarios (edad media 19.5 años) diagnosticados de TDAH, donde se analizó la relación entre la somnolencia diurna y los resultados académicos, concluyeron que la somnolencia diurna predijo longitudinalmente los problemas escolares y el deterioro funcional general. Cabe destacar que la serie de estudios dirigidos por Langberg y colaboradores incluyó solo a adolescentes con TDAH, por lo que es imposible evaluar si las interrelaciones entre el sueño y el funcionamiento académico difieren entre los adolescentes con y sin TDAH. Sin embargo, los resultados de estos estudios proporcionan datos que apoyan una posible relación entre el sueño y el funcionamiento académico jóvenes con TDAH.

Un tercer factor psicosocial importante a considerar cuando se examina el sueño en los jóvenes con TDAH, es la comorbilidad psiquiátrica. Los trastornos internalizantes y

externalizantes son muy prevalentes entre los niño/as con TDAH<sup>259</sup>. Varios estudios<sup>260</sup>  
<sup>261</sup> han encontrado que los jóvenes con TDAH y trastornos comórbidos internalizantes (es decir, ansiedad, depresión) tienen más problemas de sueño que los jóvenes con TDAH solo, incluyendo una mayor somnolencia diurna, una menor duración del sueño y despertares nocturnos más frecuentes. En el estudio de Moreau y colaboradores<sup>262</sup> encontraron que los jóvenes con TDAH y ansiedad comórbida presentaban un retraso más prolongado en el inicio del sueño, una duración del sueño más corta y mayor somnolencia diurna en comparación con los jóvenes normotípicos o los jóvenes con TDAH solo. En cuanto a los trastornos externalizantes, Sung y colaboradores<sup>177</sup> encontraron que los problemas de conducta comórbidos son un fuerte predictor de problemas de sueño en jóvenes con TDAH. En análisis prospectivos realizados con la misma muestra<sup>263</sup>, también se encontró que la concurrencia de varias comorbilidades, tanto internalizantes como externalizantes, predecía no solo problemas transitorios del sueño sino también la persistencia de problemas del sueño durante el período de 1 año. Estos hallazgos apuntan a la comorbilidad como un factor de riesgo importante para el aumento de los trastornos del sueño entre los jóvenes con TDAH, pero también existe evidencia científica que sugiere que los problemas del sueño también pueden contribuir a la aparición de síntomas comórbidos en los jóvenes con TDAH<sup>264</sup>. Como muestra el estudio de Becker y colaboradores, en una muestra de 81 adolescentes (edades 10-14 años) diagnosticados con TDAH, los problemas del sueño predijeron comportamientos de externalización y síntomas depresivos (pero no síntomas de ansiedad) 1 año después de la evaluación inicial<sup>265</sup>.

- Factores contextuales

Las dificultades a la hora de hacer los deberes o las tareas escolares son un factor contextual especialmente relevante para los chicos con TDAH. Un porcentaje significativamente mayor de jóvenes con TDAH (74%) experimenta dificultades en la realización de los deberes en comparación con los jóvenes sin TDAH (28%)<sup>266</sup>. Los adolescentes con TDAH tienen más probabilidades que sus pares de no llevar los deberes a casa, por no saber lo que se les mandó o por procrastinar para empezar/completar el trabajo<sup>267</sup>. Además, mientras realizan los ejercicios, los adolescentes con TDAH a menudo tienen dificultades para permanecer en la tarea, apresurarse y cometer errores por descuido<sup>267</sup>. Además de las dificultades en la realización de los deberes, el conflicto con los padres para hacer los ejercicios y estudiar parecen contribuir a la variabilidad nocturna del funcionamiento del sueño (p. ej., hora de acostarse, retraso en el inicio del sueño) observado en jóvenes con TDAH<sup>234 268 262</sup>.





## 2 Hipótesis



La prevalencia de trastornos del sueño en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es elevada, se sitúa entre el 25 y el 55%.

Actualmente las complejas interacciones multidireccionales entre problemas de sueño y TDAH siguen sin estar claros a pesar de una amplia investigación.

Los problemas de sueño pueden ser una característica intrínseca de TDAH, o pueden tanto exacerbar como ser exacerbados por los síntomas de enfermedades comórbidas. Pueden provocar efectos adversos sobre de la calidad de vida de los niños con TDAH y sus familias y contribuir al desarrollo de ansiedad, depresión o trastorno negativista desafiante, trastornos que a su vez pueden tener repercusiones en el sueño.

Las hipótesis de trabajo a verificar en esta tesis doctoral son:

- Los niños diagnosticados de TDAH presentan más alteraciones en el sueño que los controles sanos, cuantificadas mediante actigrafía y cuestionarios parentales.
- Los factores biopsicosociales influyen en los problemas de sueño de los niños con TDAH.
- El subtipo de TDAH que más alteraciones del sueño presenta es el subtipo combinado
- La asociación entre TDAH y comorbilidad psiquiátrica aumenta la prevalencia de los problemas de sueño.
- Factores familiares, incluyendo el malestar emocional parental, repercuten en un mayor aumento de alteraciones del sueño en niños diagnosticados de TDAH.



## 3 Objetivos



### 3.1 Objetivos generales

- Revisión sistemática de las alteraciones del sueño en los niño/as con TDAH y su abordaje
- Caracterización de los patrones de sueño en niños de reciente diagnóstico de TDAH sin tratamiento farmacológico comparado con niños sanos utilizando actigrafía y la escala Sleep Disorder Scale for Children (SDSC).
- Análisis de la influencia de los factores biopsicosociales en las características del sueño de los niños TDAH y controles sanos.

### 3.2 Objetivos específicos

- Descripción del perfil sociodemográfico de casos y controles
- Análisis descriptivo del perfil de enfermedad de los casos, atendiendo a la edad de inicio de los síntomas del TDAH, edad de diagnóstico de TDAH y subtipo de TDAH
- Análisis comparativo de los factores biológicos (edad, género y subtipo de TDAH) con las variables de sueño objetivas y subjetivas en casos y controles
- Análisis comparativo de los factores psicológicos, comorbilidad, con las variables de sueño objetivas y subjetivas en casos y controles
- Análisis comparativo de los factores socio-familiares (estructura familiar y la psicopatología de los padres, valorada a través del cuestionario GHQ, con las variables de sueño objetivas y subjetivas en casos y controles
- Análisis de las variables predictoras de las alteraciones subjetivas del sueño en los niños con diagnóstico de TDAH.





## 4 Material y métodos



## 4.1 Sujetos del estudio

### 4.1.1 Población de estudio

Se incluyeron un total de 120 niños y adolescentes, con una edad media de  $9.32 \pm 2.82$  años, un 56.7% varones. Los casos fueron 60 niños y adolescentes diagnosticados de TDAH por primera vez (naïve) en la Unidad de TDAH del Departamento de Psiquiatría y Psicología del Niño y del Adolescente del Hospital Sant Joan de Déu en Barcelona. Los 60 controles sin TDAH fueron reclutados, entre los compañeros de clase de los pacientes diagnosticados de TDAH, solo si la familia y el paciente consentían que se contactara con los compañeros del colegio; y entre pacientes que acudieron a otros servicios del hospital (como cirugía menor ambulatoria, dentista...). El reclutamiento de los participantes se realizó en el año 2009.

Al tratarse de un estudio en el que participan menores de edad y sus cuidadores principales se elaboró un informe de consentimiento informado en donde se incluye información detallada del estudio, y que los tutores legales de los pacientes firmaron para certificar su participación en la investigación. También se obtuvo el consentimiento verbal de los menores.

El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Sant Joan de Deu evaluó la adecuación del proyecto previamente a su realización y emitió el informe a tal efecto, garantizando la preservación de los derechos de los pacientes que se sometían a estudio.

#### 4.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

##### 4.1.2.1 Criterios de inclusión para casos

- Edad de 6-18 años
- Diagnóstico de TDAH en cualquiera de sus subtipos
- Diagnóstico de TDAH reciente, menos de tres meses
- Obtener una puntuación en la escala ADHD-Rating Scale IV versión para padres  $> 1,5$  desviación para edad y sexo
- -Nunca en tratamiento farmacológico para TDAH (no haber tomado más de dos días consecutivos cualquier dosis de estimulantes o más de seis días consecutivos cualquier tratamiento farmacológico para el TDAH a lo largo de la vida del paciente).
- -Tener Coeficiente Intelectual (CI) total  $>70$ , medido a través de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños -IV (WISC-IV)
- -No tener diagnóstico de Trastorno Generalizado del Desarrollo ni de Psicosis
- -Familia colaboradora

##### 4.1.2.2 Criterios de inclusión para controles

- Edad de 6-18 años
- No diagnóstico de TDAH en cualquiera de sus subtipos
- Obtener una puntuación en la escala ADHD-Rating Scale IV versión para padres  $< 1,5$  desviación para edad y sexo
- Nunca en tratamiento farmacológico para TDAH (no haber tomado más de dos días consecutivos cualquier dosis de estimulantes o más de seis días consecutivos

cualquier tratamiento farmacológico para el TDAH a lo largo de la vida del paciente)

- Tener CI total >70
- No tener diagnóstico de Trastorno generalizado del desarrollo ni de psicosis
- -Familia colaboradora

#### 4.1.2.3 Criterios de exclusión para casos y controles

- Presencia de discapacidad intelectual (CI<70)
- Diagnóstico de psicosis o trastornos generalizados del desarrollo.
- Casos en los que la gravedad de los síntomas de los trastornos comórbidos sea importante se iniciará tratamiento sintomático (ansiolítico, antipsicótico, etc.) antes de completar el diagnóstico, abandonando el paciente el estudio.

#### 4.1.3 Instrumentos de evaluación

En este apartado se describen brevemente los instrumentos de evaluación que se utilizaron para llevar a cabo el diagnóstico (o descarte) de TDAH de los participantes, de las comorbilidades, de las alteraciones del sueño y del malestar emocional parental.

##### 4.1.3.1 Diagnóstico de TDAH

- Criterios diagnósticos de TDAH del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su 4ª edición revisada (DSM IV-TR)<sup>94</sup>. Se exigió para los casos (y se descartó para los controles) que los jóvenes cumplieran los criterios diagnósticos de TDAH para cualquiera de los subtipos (combinado, inatento, hiperactivo-impulsivo). Ver criterios diagnósticos en anexo 1. Actualmente existe una 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales,

DSM 5<sup>8</sup>, cuyos criterios diagnósticos para el TDAH no se utilizaron en este estudio, dado que los datos fueron recogidos con anterioridad a su publicación.

- Escala ADHD-Rating Scale IV versión padres<sup>269</sup>: es una escala de 18 ítems correspondientes para cada uno de los 18 síntomas que figuran en el diagnóstico DSM-IV-TR de TDAH, similares a los del actual DSM-5. Se trata de una escala tipo Likert en la que cada ítem se califica de 0 a 3 puntos (nunca/rara vez, algunas veces, con frecuencia, con mucha frecuencia) cada uno. La puntuación total se calcula como la suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los 18 ítems. Además de la puntuación total, se subdividen 2 puntuaciones atendiendo a la suma de síntomas de inatención e hiperactividad/impulsividad. Dichas puntuaciones directas se convierten en Puntaje T o T-score al pasar a una hoja de perfil, normalizada para la edad y el sexo, calculada en base a promedios y desviaciones estándares de sujetos estudio y evaluando tendencia normal del desarrollo de acuerdo a la edad. Para los casos se exigió que la puntuación del ADHD-RS IV versión padres fuera superior a 1,5 desviaciones estándar de la norma de edad y género para el subtipo diagnóstico. Mientras que para los controles la puntuación de esta escala debía ser inferior a 1.5 desviaciones estándar para la edad y género.

#### 4.1.3.2 Comorbilidades

Para el análisis de la comorbilidad se ha utilizado la entrevista Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime (K-SADS-PL)<sup>270</sup> validada en España<sup>271</sup> y traducida al español por C. Soutullo. Es una entrevista diagnóstica semiestructurada con la que se obtiene información proporcionada por el niño/a o adolescente, sus padres y otras fuentes de información como maestros, abuelos, médicos, etc. Incluye diagnósticos del Eje I de acuerdo con los criterios del

Manual Diagnóstico y Estadístico del Trastornos Mentales DSM-III-R y DSM-IV. La mayoría de los artículos en el K-SADS-PL se califican usando una escala de calificación de 0-3 puntos. Las puntuaciones de 0 indican que no hay información disponible; puntajes de 1 sugieren que el diagnóstico no está presente; puntajes de 2 indican diagnóstico probable y puntajes de 3 indican un diagnóstico definitivo. La entrevista está compuesta de las siguientes secciones:

- a) Entrevista introductoria.
- b) Entrevista diagnóstica de sondeo o cribado donde se incluye el Children's Global Assessment Scale (C-GAS). es una escala numérica utilizada por los médicos de salud mental para calificar el funcionamiento general de los jóvenes menores de 18 años.
- c) Suplementos diagnósticos de los Trastornos Afectivos, Trastornos Psicóticos, Trastornos de Ansiedad, Trastornos de Conducta, Abuso de Sustancias y otros trastornos. Sólo se aplican cuando resulta definitivo, al menos, uno de los síntomas principales evaluados en el cribado.

Tanto los padres como los niños/as o adolescentes deben ser evaluados por el mismo entrevistador, quien, a partir de los datos obtenidos de ambos informadores, establece la mejor estimación clínica para cada síntoma presente y pasado, y determina en un sumario si el síntoma está ausente, es probable o es definitivo. En nuestro estudio se determinó la comorbilidad utilizando las variables actuales.

#### 4.1.3.3 Trastornos del sueño

- Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC)<sup>272</sup>. Consta de 26 ítems valorados según una escala tipo Likert, de 1 a 5, y está diseñada para detectar trastornos del



sueño divididas en seis categorías: problemas para iniciar o mantener el sueño, problemas respiratorios, desordenes del despertar, alteraciones de la transición sueño-vigilia, excesiva somnolencia diurna e hiperhidrosis nocturna en niño/as de 6 a 16 años de edad. Evalúa los últimos 6 meses. El rango de puntuaciones se sitúa entre 26 y 130 puntos. La línea de corte se sitúa en 39 puntos.

- -Agenda del sueño, de elaboración propia por el equipo investigador. Se utiliza como complemento de la actigrafía. Se entrenó a los padres para completar la agenda del sueño. Cada mañana, los padres indicaron, en relación a la noche anterior, la hora a la que el niño se fue a dormir, el tiempo estimado hasta que se durmió, si se despertó por la noche y la hora de levantarse. Los padres también indican si el niño había tomado algún medicamento el día anterior, si tenía colegio ese día y cualquier condición que pueda alterar la calidad del sueño (por ejemplo, enfermedades concomitantes). También proporciona información sobre eventos inusuales o incidencias que impiden que sea válido lo grabado por el actígrafo (por ejemplo, dormir en un coche en movimiento).
- Actigrafía: El actígrafo permite la monitorización de los movimientos corporales. Analizando los patrones de movimiento, se puede diferenciar entre sueño y vigilia, obteniéndose información sobre la calidad y cantidad del sueño. Las variables medidas por la actigrafía tienen una alta correspondencia con las obtenidas mediante polisomnografía (PSG) considerada el “gold standard”<sup>273 274</sup>. La ventaja de la actigrafía respecto a la PSG es que permite recoger datos durante un periodo de tiempo más largo y en la casa del paciente. Los sujetos participantes en el estudio llevaron el actígrafo (ActiSleep, ActiGraph, Pensacola, FL, USA) en su muñeca no dominante de forma continua durante 7 días y sus correspondientes noches, sólo pudiéndoselo retirar durante el tiempo de la ducha. Se utilizó un

algoritmo validado para calcular hora de dormir (hh:mm), hora de levantarse (hh:mm), latencia (tiempo en minutos que tarda el sujeto en dormirse una vez está en la cama), eficiencia (porcentaje de tiempo en el cual el sujeto está dormido, es el porcentaje resultante del tiempo total de sueño entre el tiempo en la cama), el tiempo total en cama (minutos), tiempo total de sueño (min) y número de despertares. Se acepta como normalidad una latencia menor de 30 min, un tiempo total de sueño de más de 7 horas y una eficiencia del 85%.

#### 4.1.3.4. Problemas de salud mental en progenitores

- Cuestionario de Salud General de Goldberg (GHQ)<sup>275</sup>. Este cuestionario permite la detección de casos psiquiátricos no psicóticos a través de una serie de apartados que hacen referencia a síntomas como sentimientos, pensamientos y aspectos observables de la conducta, referidos a la severidad de dichos síntomas en el momento presente. La versión de 28 ítems se divide a su vez en cuatro grupos de 7 ítems, que valoran respectivamente la presencia de somatizaciones, síntomas de ansiedad, la menor o mayor adaptación social y síntomas depresivos. La tabulación del cuestionario ha seguido la pauta más aceptada habitualmente que puntúa con 0 puntos las contestaciones de las dos primeras columnas y con 1 punto, las situadas en las dos últimas columnas. Así, la puntuación total del test puede situarse entre 0 y 28 puntos. El punto de corte utilizado para valorar la probabilidad de ser o no caso psiquiátrico se escogió siguiendo el criterio de Goldberg y Hillier, situándose en 5/6.

## 4.2 Procedimiento

En una primera visita en la Unidad de TDAH del Hospital Sant Joan de Déu, se realizaba entrevista clínica por un facultativo especializado en TDAH, si se realizaba

diagnóstico clínico de TDAH (en el caso de los controles se descartaba este diagnóstico clínico) y se confirmaba que el paciente no había tomado nunca tratamiento con estimulantes (naïve), se administraba a los padres o tutores legales la escala ADHD-Rating Scale IV versión padres. Aquellos participantes que obtuvieron una puntuación superior a 1.5 desviaciones estándar (DS) de la norma para la edad para el TDAH (en el caso de los participantes del grupo control la puntuación debía de ser inferior a 1.5 DS), y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión anteriormente descritos, se proponían como candidatos para participar en el estudio. Se explicaba a los padres, de forma verbal, en qué consistía el estudio, así como, se les dejaba por escrito el protocolo del mismo. Los padres que aceptaban que sus hijos participaran en el estudio firmaban el consentimiento informado. También se solicitó el consentimiento verbal de cada uno de los niños, así como en el caso de tener más de 12 años se pidió que firmarían un consentimiento informado adaptado a su edad.

A las familias que quisieron formar parte del estudio se les facilitó una segunda visita en 7-14 días, donde primeramente se les realizó la entrevista K-SADS-PL para confirmar el diagnóstico (en el caso de los participantes del grupo control, había que descartar el diagnóstico). Posteriormente, previa explicación del funcionamiento a los padres del actígrafo, se le colocó a cada uno de los participantes el actígrafo en la mano no dominante. A los padres, se les explicó cómo rellenar el diario de sueño cada uno de los días, y se les entregó la escala SDSC para que lo trajeran relleno en la siguiente visita.

Todos los participantes del estudio llevaron el actígrafo en la mano no dominante durante 7 días de forma continua. El aparato registró la hora de irse a dormir, la hora de levantarse, el tiempo total de sueño, el tiempo total en la cama, número de despertares, latencia y eficiencia del sueño. Durante el tiempo que los chicos llevaron el actígrafo, los

padres fueron entrenados para rellenar el diario de sueño sobre los hábitos de sueño de sus hijos. Recogieron información, similar a la recogida por el actígrafo (la hora en la que se va a dormir, hora a la que se levanta, si se despierta por la noche, etc.), además de otro tipo de información de interés como, percepción del estado al despertar, tipo de perturbaciones que generen despertares, consumo de cafeína, ejercicio físico, cenas copiosas, actividad previa a irse a dormir, etc.

La tercera visita se realizó a los 7 días después de la anterior, se recogieron los actígrafos, así como los cuestionarios que se dieron en la visita anterior. Se revisaron los cuestionarios con los familiares por si tenían alguna duda o no los habían completado de forma correcta.

Una vez acabado el proceso de evaluación de los participantes, se corrigieron los cuestionarios, se transformaron los datos del actígrafo según un algoritmo validado y se introdujeron las 90 variables en una base de datos.

### 4.3 Equipo y material empleado

#### 4.3.1 Cuaderno de recogida de datos

Para la recogida de datos de cada uno de los pacientes se utilizó un cuaderno de recogida de datos diseñado para este estudio. En todos los registros se recogieron el nombre del paciente, nombre del hospital, fecha de realización de la evaluación, teléfono de contacto, número de historia y fecha de nacimiento del paciente. Las variables que se recogieron fueron las siguientes:

#### 4.3.1.1 Variables sociodemográficas

Preguntadas por el investigador a los padres en la entrevista clínica tanto a los casos como a los controles.

- -Edad: variable cuantitativa
- -Género: hombre, mujer. Variable cualitativa dicotómica
- Nº personas convivencia: variable cuantitativa
- Situación familiar: casados/pareja de hecho/separados/divorciados/viudo/a/monoparental. Variable cualitativa
- Edad padre: variable cuantitativa
- Edad madre: variable cuantitativa
- Nivel de estudios de la madre: sin graduado escolar/ graduado escolar/ bachiller o formación profesional/ universitarios. Variable cualitativa
- Nivel de estudios del padre: sin graduado escolar/ graduado escolar/ bachiller o formación profesional/ universitarios. Variable cualitativa
- Actividad laboral de la madre: Jornada completa/Media jornada/ En paro/ Incapacidad/ Jubilada/ Ama de casa/Estudiante
- Actividad laboral del padre: Jornada completa/ Media jornada/ En paro/ Incapacidad/ Jubilada/ Ama de casa/Estudiante

#### 4.3.1.2 Variables sobre TDAH

- Edad inicio síntomas: variable cuantitativa, preguntada por el investigador a los padres en la entrevista clínica a los casos.
- Edad de diagnóstico del TDAH: variable cuantitativa, preguntada por el investigador a los padres en la entrevista clínica a los casos.

- Tipo TDAH: inatento/hiperactivo-impulsivo/combinado. Variable cualitativa contestada por el investigador tras la entrevista clínica apoyado en los criterios diagnósticos del DSM IV-TR.
- Valoración de los síntomas de TDAH mediante la escala ADHD-Rating Scale versión para padres. Variable cuantitativa, se basa en el resultado numérico de la escala contestada por los padres y corregida por el examinador. Determina la severidad de los síntomas, mayores puntuaciones reflejan mayor número de síntomas.

#### 4.3.1.3 Valoración de comorbilidades actuales mediante cuestionario K-SADS-PL

Se evaluaron mediante la entrevista semiestructurada las siguientes comorbilidades actuales: Trastorno Depresivo Mayor, Síntomas psicóticos, Distimia, Trastorno Depresivo no especificado, Trastorno Adaptativo con Humor Depresivo, Manía, Hipomanía, Ciclotimia, Trastorno Bipolar no especificado, Bipolar I, Bipolar II, Trastorno Esquizoafectivo Maníaco, Trastorno Esquizoafectivo Depresivo, Esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Psicosis reactiva breve, Trastorno de Pánico, Trastorno de Ansiedad por Separación, Trastorno Infantil de Evitación, Fobia simple, Fobia social, Agorafobia, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno Obsesivo Compulsivo, Trastorno de Estrés Postraumático, Trastorno Agudo de Estrés, Trastorno Adaptativo con Humor Ansioso, Enuresis, Encopresis, Anorexia nerviosa, Bulimia, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, Trastorno de Conducta, Trastorno Oposicionista Desafiante, Trastorno Crónico de Tics vocales y fónicos, Trastorno de Tics Transitorio, Abuso Alcohol, Dependencia Alcohol, Abuso de sustancias, Dependencia de sustancias, Retraso mental, Otro trastorno psiquiátrico, Sin trastorno psiquiátrico.

Valoradas de 0 a 3, donde 0 indica que no hay información disponible; 1 sugiere que el diagnóstico no está presente; 2 indica diagnóstico probable y 3 indica un diagnóstico definitivo.

Dada la baja frecuencia en las variables se realizó una agrupación por dimensiones diagnósticas:

- Trastornos de ansiedad: engloba T. de pánico, T. de ansiedad por separación, T. de evitación, fobia simple, fobia social, agorafobia, T. sobreansiedad, T. ansiedad generalizada, T. obsesivo compulsivo, T. estrés postraumático, T de estrés agudo y T de adaptación con humor ansioso.
- Trastornos afectivos: T. depresivo mayor, distimia, T. depresivo no especificado, T. adaptativo con humor deprimido, manía, hipomanía, ciclotimia, T. bipolar no especificado, T. bipolar tipo I, T. bipolar tipo II
- Trastornos psicóticos: síntomas psicóticos, esquizofrenia, T. esquizoafectivo
- Trastornos del comportamiento: T. negativista desafiante, T. de conducta
- Trastornos alimentarios: anorexia nerviosa, bulimia
- Trastornos de la eliminación: enuresis, encopresis
- Trastorno de tics: T. crónico de tics vocales y fónicos, T. transitorio de tics vocales y fónicos, Síndrome de Tourette

Se recodificaron en variables dicotómicas según diagnóstico sí (valor 3) o no (valores 1 y 2).

#### 4.3.1.4 Valoración de síntomas de salud mental en progenitores

- Cuestionario GHQ: somatización, ansiedad e insomnio, disfunción social, depresión y malestar general. Variables cuantitativas medidas en padres y madres tanto de los casos como de los controles.

#### 4.3.1.5 Valoración del sueño

- -Actígrafo: Hora de dormir (hh:mm), Hora despertarse (hh:mm), Latencia (minutos), Eficiencia (%), Tiempo total en cama (minutos), Tiempo total de sueño (minutos), Nº Despertares. Variables cuantitativas medidas tanto en caso como en controles.
- Escala Sleep Disturbances Scale for Children (SDSC): dividido en puntuación total y seis subescalas: problemas para iniciar o mantener el sueño, problemas respiratorios, desordenes del despertar, alteraciones de la transición sueño-vigilia, excesiva somnolencia diurna e hiperhidrosis nocturna. Variables cuantitativas medidas tanto en caso como en controles.
- -Diario de sueño: día de la semana, hora de dormir, hora de despertarse, latencia, eficiencia, tiempo total en cama, nº de despertares, percepción del estado al despertar, tiempo total durmiendo, consumo de cafeína, ejercicio físico, cena copiosa, registro farmacológico, actividad previa a dormir. El diario de sueño se utilizó como complemento a la actigrafía, para observar si eran coincidentes los datos de la actigrafía con lo registrado por los padres, así como para el registro de alguna anomalía en la rutina diaria. No se incluyeron dichas variables en el análisis estadístico.



#### 4.4 Análisis estadístico

Para realizar este análisis hemos utilizado el programa estadístico SPSS en su versión 22. En los contrastes de hipótesis para la inferencia poblacional se postula una significación estadística de 0,05.

La presencia de distribución normal o no se determina por medio del test de Kolmogorov-Smirnov.

Los valores se resumen en función del tipo de variable mediante distintas medidas de centralidad (media, mediana, moda) así como diversas medidas de dispersión (desviación estándar, percentiles).

##### 4.4.1 Análisis de las variables sociodemográficas en casos y controles

Se realizó un estudio descriptivo y comparativo de las características sociodemográficas tanto de los casos como de los controles. Se utilizó el test de la Chi cuadrado y la T de Student para muestras independientes.

##### 4.4.2 Análisis del perfil de enfermedad en casos y controles

Se realizó un análisis descriptivo en casos y controles de las variables cuantitativas expresado en valores medios y desviación estándar, y de las variables cualitativas en porcentajes. El análisis comparativo entre casos y controles se ha realizado a través del estadístico U de Mann Whitney, dado que las variables no siguen una distribución gaussiana.

#### 4.4.3 Análisis de las alteraciones en el sueño mediante métodos objetivos (actigrafía) y subjetivos (escala SDSC) en casos y controles

Los datos tanto de la actigrafía como de la escala SDSC son cuantitativos, por lo que el estudio descriptivo de dichas medidas tanto en casos como en controles se expresa a través sus valores medios junto con la desviación estándar.

Para el estudio comparativo entre casos y controles de las características de la actigrafía se realiza la prueba T de Student. La misma técnica empleada para comparar las puntuaciones totales de la escala SDSC entre niños con diagnóstico de TDAH y los controles. Sin embargo, dado que las subescalas de SDSC no presentan una distribución normal, para comparar las medianas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

#### 4.4.4 Análisis de los factores biopsicosociales en casos y controles y su relación con las características objetivas y subjetivas del sueño

##### 4.4.4.1 Factores biológicos: género, edad y subtipo de TDAH

Dentro del grupo con diagnóstico de TDAH, se analizó la relación entre las variables de sueño, estudiadas mediante actigrafía y cuestionario SDSC, con el género, la edad y el subtipo de TDAH usando la correlación de Spearman Rho.

En el grupo control se analizó la relación a través de la correlación de Spearman, entre el género y la edad y las alteraciones del sueño medidas por actigrafía y cuestionario SDSC.

#### 4.4.4.2 Factores psiquiátricos: comorbilidad

Las variables que reflejan la comorbilidad son cualitativas, presencia o ausencia del trastorno, por lo que el estudio descriptivo de dichas medidas se expresa a través de porcentajes y de números de sujetos que lo presentan. Se analizó la comorbilidad tanto en el grupo caso como en el control.

A través de las pruebas no-paramétricas de comparación de distribuciones, como U de Mann-Whitney se analizó la relación entre las alteraciones del sueño, mediante actigrafía y el cuestionario SDSC (puntuación total y subescalas) y las variables de comorbilidad tanto en casos como en controles.

#### 4.4.4.3 Factores socio-familiares: perfil familiar y malestar emocional parental

Se realizó un estudio comparativo de la situación familiar, número de personas en la convivencia, edad de los padres, nivel de estudios de los padres y actividad laboral de los padres entre casos y controles mediante el test de la Chi cuadrado y la T de Student para muestras independientes.

El estudio comparativo del malestar emocional de los padres y madres (escala GHQ) en casos y controles se ha realizado a través del estadístico U de Mann-Whitney, dado que las variables no siguen una distribución gaussiana.

Para correlacionar estas variables con las alteraciones del sueño (actigrafía y escala SDSC puntuación total y subescalas) se ha realizado una correlación de Pearson tanto en caso como en controles.

#### 4.4.5 Análisis de regresión

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, en el que se incluyó a los niño/as con diagnóstico de TDAH y en el que los parámetros del sueño, medidos a través de actigrafía y de la puntuación total y las subescalas de la escala SDSC, se establecieron como variables dependientes. Las variables independientes incluidas en el análisis fueron el género, la edad, subtipo de TDAH, la comorbilidad actual (trastornos de ansiedad, trastornos afectivos, trastorno de tics, trastornos de conducta, trastornos alimentarios y trastornos de eliminación), las variables del perfil familiar (número de personas de convivencia, estudios de la madre y del padre, actividad laboral de la madre y del padre) y el malestar emocional parental a través de la escala GHQ tanto en madres como en padres (somatización, ansiedad, disfunción social, depresión y malestar general). Se calculó el coeficiente B y el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) junto a sus intervalos de confianza del 95% (IC95%).



## 5 Resultados



## 5.1 Características sociodemográficas en casos y controles

El grupo TDAH estaba formado por 60 niños/as y adolescentes (el 56.7% son hombres) con una edad media de  $9,32 \pm 2.82$  años, diagnosticados recientemente de TDAH (naïve), que en el momento del estudio no tomaban ningún tipo de tratamiento para el mismo. El grupo control estaba formado por 60 niños/as y adolescentes emparejados por edad y sexo con el grupo TDAH. La tabla 5 resume las principales variables sociodemográficas en pacientes con TDAH y controles sanos.

Comparativamente, existen diferencias significativas entre casos y controles en las variables familiares de: número de personas de convivencia ( $p=0.02$ ), siendo menor el número de personas convivientes en el grupo caso; edad de la madre ( $p=0.03$ ), las madres de los niño/as con diagnóstico de TDAH son más jóvenes; y nivel de estudios de los padres ( $p<0.001$ ) y de las madres ( $<0.001$ ), teniendo los padres y madres de los casos menor nivel de estudios que los controles.

No se han obtenido diferencias significativas entre los grupos en la situación familiar, estando la mayoría de los padres de los participantes casados; tampoco en la edad media de los padres ni en la actividad laboral de padres y madres, trabajando la mayoría de ellos a jornada completa.



**Tabla 5.** Características sociodemográficas de la muestra

	TDAH (N 60)	CONTROL (N 60)	p
<b>Edad</b>	9.32 (2.82)	9.32 (2.82)	NS
<b>Género</b>			
Hombre	34 (56.7%)	34 (56.7%)	NS
Mujer	26 (43.3%)	26 (43.3%)	
<b>Situación familiar</b>			NS
Casados	48 (80%)	55 (91.7%)	
Pareja de hecho	1 (1.7%)	2 (3.3%)	
Separados	6 (10%)	0 (0%)	
Divorciados	5 (8.3%)	3 (5%)	
<b>Nº personas convivencia</b>	3.87 (0.72)	4.30 (0.94)	<b>0.015</b>
<b>Edad de los padres</b>			NS
Padre	43.20 (5.96)	44.05 (5.47)	<b>0.033</b>
Madre	40.63 (5.03)	42.48 (4.33)	
<b>Nivel de estudios Madre</b>			<b>0.000</b>
Graduado escolar	22 (36.7%)	7 (11.7%)	
Bachiller o FP	24 (40%)	20 (30.33%)	
Universitarios	14 (23.3%)	33 (55%)	
<b>Nivel de estudios Padre</b>			<b>0.000</b>
Graduado escolar	23 (38.3%)	14 (23.3%)	
Bachiller o FP	21 (35%)	14 (23.3%)	
Universitarios	12 (20%)	32 (53.3%)	
Sin graduado escolar	4 (6.7%)	-	
<b>Actividad laboral Madre</b>			NS
Jornada completa	30 (50%)	39 (65%)	
Media jornada	6 (10%)	10 (16.7%)	
En paro	10 (16.7%)	5 (8.3%)	
Incapacidad	1 (1.7%)	1 (1.7%)	
Jubilada	-	1 (1.7%)	
Ama de casa	12 (20%)	4 (6.7%)	
Estudiante	1 (1.7%)		
<b>Actividad laboral Padre</b>			NS
Jornada completa	45 (75%)	57 (95%)	
Media jornada	-	1 (1.7%)	
En paro	7 (11.7%)	1 (1.7%)	
Incapacidad	4 (6.7%)	1 (1.7%)	
Jubilado	2 (3.3%)	1 (1.7%)	

*Nota: TDAH=trastorno por déficit de atención e hiperactividad. NS= no diferencias significativas. En negrita  $p < 0.05$ . Las variables se representan como media y desviación estándar, M (DS) o porcentajes, %.*

## 5.2 Perfil de enfermedad en casos y controles

En el caso de los niños diagnosticados de TDAH se ha realizado una caracterización del perfil de enfermedad con las siguientes variables: inicio de los síntomas, edad de diagnóstico, puntuación media expresada en % de la escala ADHD-Rating Scale versión padres (por su correspondencia con los criterios diagnósticos del DSM-5), subtipo de TDAH y comorbilidad. En los controles también se ha registrado la puntuación media expresada en porcentaje de la escala ADHD Rating-Scale y la comorbilidad. Ver tabla 6.

Las comorbilidades actuales diagnosticadas a través de la escala K-SADS se han agrupado por dimensiones diagnósticas y categorizado según diagnóstico sí o no en:

- Trastornos de ansiedad: engloba T. de pánico, T. de ansiedad por separación, T. de evitación, fobia simple, fobia social, agorafobia, T. sobreansiedad, T. ansiedad generalizada, T. obsesivo compulsivo, T. estrés postraumático, T de estrés agudo y T de adaptación con humor ansioso.
- Trastornos afectivos: T. depresivo mayor, distimia, T. depresivo no especificado, T. adaptativo con humor deprimido, manía, hipomanía, ciclotimia, T. bipolar no especificado, T. bipolar tipo I, T. bipolar tipo II
- Trastornos psicóticos: síntomas psicóticos, esquizofrenia, T. esquizoafectivo
- Trastornos del comportamiento: T. negativista desafiante, T. de conducta
- Trastornos alimentarios: anorexia nerviosa, bulimia
- Trastornos de la eliminación: enuresis, encopresis
- Trastorno de tics: T. crónico de tics vocales y fónicos, T. transitorio de tics vocales y fónicos, Síndrome de Tourette

En la tabla 6 se recogen las medias y desviaciones estándar o los porcentajes, según proceda, de variables clínicas para los casos y los controles.

Nótese que, aun no siendo objeto de este estudio, existe un retraso de más de 6 años en la realización del diagnóstico de TDAH.

Posteriormente se ha realizado una comparación entre casos y controles de las puntuaciones de la escala ADHD Rating-Scale y de la comorbilidad. Dado que las variables no siguen una distribución gaussiana se ha utilizado el estadístico U de Mann-Whitney. Comparativamente, existen diferencias muy significativas entre casos y controles en la puntuación total de la escala ADHD Rating-Scale ( $p < 0.001$ ) así como en las subescalas de hiperactividad ( $p < 0.001$ ) e inatención de la escala ADHD Rating-Scale ( $p < 0.001$ ), existiendo en el grupo de los casos puntuaciones más elevadas. Se requería para el diagnóstico de TDAH y su inclusión en el grupo caso puntuaciones expresadas en % mayores al 75%.

Para la comorbilidad, existen diferencias significativas entre casos y controles en los trastornos de ansiedad ( $p < 0.01$ ) y en los trastornos de conducta ( $p < 0.01$ ), siendo más prevalentes en el grupo de los niño/as diagnosticados de TDAH.

**Tabla 6.** Perfil de enfermedad en casos y controles

	TDAH N 60	CONTROLES N 60	p
<b>Edad de inicio síntomas TDAH</b>	3.13 (1.93)	-	
<b>Edad diagnóstico TDAH</b>	9.3 (2.84)	-	
<b>Escala ADHD Rating-Scale versión padres</b>	95.38 (5.14)	56.32 (13.63)	<b>&lt;0.001</b>
Inatención	93.97 (9.16)	55.92 (12.30)	<b>&lt;0.001</b>
Hiperactividad	88.33 (15.04)	56.92 (12.28)	<b>&lt;0.001</b>
Total			
<b>Subtipo de TDAH</b>		-	
Inatento	22 (36.7%)		
Hiperactivo-impulsivo	5 (8.3%)		
Combinado	33 (55%)		
<b>Comorbilidad</b>			
T. afectivos	2 (3.3%)	1 (1.7%)	0.56
T. ansiedad	19 (31.7%)	3 (5.0%)	<b>&lt;0.01</b>
T. de eliminación	2 (3.3%)	1 (1.7%)	0.56
T. alimentarios	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0.32
T. tics	4 (6.7%)	2 (3.3%)	0.40
T. de conducta	17 (28.3%)	0 (0.0%)	<b>&lt;0.01</b>

*Nota: TDAH=trastorno por déficit de atención e hiperactividad. NS= no diferencias significativas entre grupos. En negrita  $p<0.05$ . Las variables se representan como media y desviación estándar, M (DS) o porcentajes, %.*

### 5.3 Malestar emocional parental en casos y controles

La valoración del malestar emocional parental se ha medido a través de la escala GHQ. Dado que las variables no siguen una distribución gaussiana se ha utilizado el estadístico U de Mann-Whitney para comparar las medias de las puntuaciones de la escala en padres y madres de ambos grupos. Ver resultados en la Tabla 7.

Existe mayor malestar emocional en los padres y madres de los niños diagnosticados de TDAH en comparación con controles sanos, y estas diferencias son estadísticamente significativas para los dominios de la escala GHQ ansiedad madre ( $p=0.02$ ) y padre ( $p<0.01$ ), disfunción social madre ( $p=0.02$ ) y padre ( $p=0.04$ ), depresión madre ( $p<0.01$ ) y padre ( $p=0.04$ ) y malestar general madre ( $p=0.01$ ) y del padre ( $<0.01$ ). En el caso de las

somatizaciones no se han encontrado diferencias significativas entre los casos y los controles.

**Tabla 7.** Malestar emocional medido a través del cuestionario GHQ en los padres de los niño/as con y sin TDAH

	TDAH (N 60)	CONTROL (N 60)	p
<b>GHQ padres</b>			
Somatización			
Madre	1.68 (2.04)	1.25 (1.91)	NS
Padre	0.98 (1.78)	0.70 (1.24)	NS
Ansiedad			
Madre	2.15 (2.35)	1.20 (1.84)	<b>0.021</b>
Padre	1.59 (1.97)	0.57 (1.25)	<b>0.001</b>
Disfunción social			
Madre	1.07 (1.67)	0.53 (1.31)	<b>0.017</b>
Padre	0.88 (1.63)	0.28 (0.94)	<b>0.044</b>
Depresión			
Madre	0.63 (1.41)	0.07 (0.41)	<b>0.000</b>
Padre	0.52 (2.95)	0.02 (0.13)	<b>0.040</b>
Malestar general			
Madre	5.53 (6.12)	3.05 (4.43)	<b>0.007</b>
Padre	3.96 (6.34)	1.57 (2.79)	<b>0.024</b>

*Nota: TDAH=trastorno por déficit de atención e hiperactividad. GHQ= Cuestionario de Salud General de Golberg; NS= no diferencias significativas entre grupos. En negrita  $p < 0.05$ . Las variables se representan como media y desviación estándar, M (DS) o porcentajes, %.*

#### 5.4 Características del sueño mediante métodos objetivos (actigrafía) en casos y controles.

Se ha realizado una descripción de frecuencias en casos y controles de los parámetros de actigrafía: hora de dormir, hora de levantarse, latencia, eficiencia, tiempo total en cama, tiempo total de sueño. Se recogen los resultados en la tabla 8.

Se considera dentro de la normalidad una latencia de sueño menor de 30 minutos, un tiempo total de sueño mayor de 7 horas y una eficiencia mayor de 85 % dentro de la normalidad. Cada uno de los grupos estaría en los valores considerados normales para la latencia y eficiencia del sueño. Sin embargo, se objetiva que tanto en casos como en controles existe un déficit en el tiempo total de sueño dada la edad. La media de horas de sueño por noche obtenida tanto en el grupo de TDAH (media 7.36, DS=37.45) como en los controles (media 7.34, DS=53.94) es inferior a la recomendada tanto durante la etapa escolar (de los 5 a los 12 años) que sería entre 10 y 12 horas, como en la etapa adolescente donde se recomienda dormir entre 9 y 10 horas.

Para comparar los datos actiográficos tanto en casos como en controles, se ha utilizado el estadístico U de Mann-Whitney, dado que las variables no siguen una distribución gaussiana. No se observan diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los parámetros de la actigrafía.

**Tabla 8.** Media semanal de los valores de los parámetros de actigrafía en casos y controles

	TDAH (N 60)	CONTROL (N 60)	P
Hora de dormir hh/mm	22:36 (00:53)	22:21 (00:58)	0.137
Hora de levantarse hh/mm	07:40 (00:51)	07:28 (00:50)	0.226
Latencia (min)	10.71 (9.80)	8.46 (6.90)	0.172
Eficiencia	85.20 (3.88)	84.97 (4.91)	0.775
Tiempo total en cama (min)	518.77 (39.62)	517.54 (50.88)	0.882
Tiempo total de sueño (min)	441.83 (37.45)	440.39 (53.94)	0.866
Nº de despertares	22.74 (4.55)	22.14 (4.46)	0.462

*Nota: TDAH=trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Las variables se representan como media y desviación estándar, M (DS).*

## 5.5 Características del sueño mediante métodos subjetivos (escala Sleep Disturbance Scale in Children, SDSC) en casos y controles

Se ha realizado un estudio descriptivo entre casos y controles de la puntuación total de la escala SDSC y de las subescalas: problemas para iniciar/mantener el sueño, problemas respiratorios, desórdenes al despertar, alteración de la transición sueño-vigilia, excesiva somnolencia diurna, hiperhidrosis nocturna.

En la tabla 9 se recogen los valores de la escala de SDSC en casos y controles.

Posteriormente, se analizó si existían diferencias entre casos y controles en la puntuación total y en las diferentes subescalas de SDSC. Dado que las variables no seguían una distribución normal se realizó la prueba estadística U de Mann-Whitney.

La puntuación media total de la escala SDSC en el grupo TDAH fue superior a la del grupo CONTROL siendo las diferencias entre ambos grupos muy significativas ( $p < 0.001$ ).

El grupo TDAH presentaba puntuaciones más elevadas, de forma significativa, en problemas para iniciar o mantener el sueño ( $p < 0.001$ ), problemas respiratorios ( $p < 0.05$ ), alteraciones de la transición sueño-vigilia ( $p < 0.001$ ) y excesiva somnolencia diurna ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 9.** Valores de la escala de SDSC en casos y controles

	TDAH	CONTROL	P
	M (DS)	M (DS)	
<b>SDSC Total</b>	43.80 (12.18)	31.42 (4.34)	<b>0.000</b>
<b>SDSC subescalas</b>			
Inicio y mantenimiento del sueño	11.93 (4.88)	8.22 (2.06)	<b>0.000</b>
Problemas respiratorios	4.07 (2.22)	3.43 (1.32)	<b>0.040</b>
Desórdenes del arousal	3.37 (1.21)	3.18 (0.72)	NS
Alteraciones tránsito vigilia/sueño	11.77 (4.50)	7.88 (2.27)	<b>0.000</b>
Somnolencia excesiva	9.18 (4.50)	6.07 (2.02)	<b>0.000</b>
Hiperhidrosis del sueño	3.33 (2.48)	2.63 (1.75)	NS

*Nota: TDAH=trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SDSC= Sleep Disturbance Scale for Children. Las variables se representan como media y desviación estándar, M (DS). NS= no diferencias significativas entre grupos En negrita  $p < 0.05$*

## 5.6 Relación entre los factores bio-psico-sociales y las características del sueño medidas por métodos objetivos (actigrafía) en casos y controles.

En este apartado se ha estudiado la relación entre los factores biopsicosociales antes descritos y las alteraciones del sueño medidas por métodos objetivos tanto en casos como en controles. Se analizaron factores biológicos (género, edad, subtipo de TDAH), presencia de comorbilidad y factores sociofamiliares (número de personas de convivencia, situación familiar, edad del padre y de la madre, nivel de estudios del padre y de la madre, actividad laboral del padre y de la madre y malestar emocional parental).



## 5. 6.1 Factores biológicos

### 5. 6.1.1 Relación entre las variables de la actigrafía y el género y la edad en casos y controles

Dado que las variables de la actigrafía no siguen una distribución normal, para las variables continuas (edad) se ha realizado una correlación de Spearman y para las variables dicotómicas (género) una U de Mann-Whitney.

En el caso del género, no se han obtenido correlaciones significativas con las variables de la actigrafía ni en casos ni en controles. Ver tabla 10 y 11.

En el caso de la edad, se obtiene en el grupo de los niño/as con TDAH una correlación positiva con la hora de levantarse ( $p < 0.05$ ). Ver tabla 10.

Por otra parte, en el grupo de los controles se han obtenido correlaciones significativas positivas entre la edad y la hora de dormir ( $p < 0.05$ ) y de levantarse ( $p < 0.01$ ), a mayor edad más tarde se van a dormir y más tarde se levantan. Mientras que existen correlaciones significativas negativas entre la edad y el tiempo total en cama ( $p < 0.05$ ) y el tiempo total de sueño ( $p < 0.05$ ), entendiendo que a mayor edad menor tiempo en cama y menor tiempo de sueño. Ver tabla 11.

### 5.6.1.2 Relación entre las variables de la actigrafía y el subtipo de TDAH en los casos

El subtipo de TDAH se ha codificado con los valores 1: subtipo inatento, 2: subtipo hiperactivo/impulsivo y 3: combinado. Se ha realizado una correlación de Spearman entre el subtipo de TDAH y las alteraciones del sueño medidas por métodos objetivos.

No se obtienen relaciones significativas entre los diferentes subtipos de TDAH y las variables de la actigrafía. Ver tabla 10.

#### 4.6.2 Factores psicológicos

##### 4.6.2.1 Relación entre las características objetivas del sueño (actigrafía) y la comorbilidad en casos y controles

Se ha analizado cómo se correlacionan las variables de la actigrafía con la presencia o no de las comorbilidades anteriormente descritas a través de la prueba no paramétrica de comparación de distribuciones U de Mann-Whitney tanto en los casos como en los controles.

No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre la comorbilidad y las variables de la actigrafía en ninguno de los grupos. Ver tablas 10 y 11.

#### 4.6.3 Factores socio-familiares

##### 4.6.3.1 Relación entre las alteraciones objetivas del sueño (actigrafía) y el perfil familiar

Se ha realizado una correlación de Spearman para determinar si las variables del perfil familiar: número de personas de convivencia, situación familiar, edad de los padres, nivel de estudios de los padres y actividad laboral de los padres se correlacionan con las variables de la actigrafía tanto en casos como en controles.

En el caso de los niños con TDAH, las variables de la actigrafía que se correlacionan con algunas variables del perfil familiar son: el nivel de estudios de la madre se correlaciona de forma significativa y negativa con la hora de dormir ( $\rho = -0.27$ ,  $p=0.04$ ) y un mayor

nivel de estudios del padre se correlaciona con una mejor eficiencia del sueño ( $\rho$  0.32,  $p < 0.01$ ). Ver tabla 10.

En el caso de los controles no se han obtenido correlaciones significativas. Ver tabla 11.

#### 4.6.3.2 Relación entre las características objetivas del sueño (actigrafía) y el malestar emocional parental en casos y controles

En este apartado se analiza si existe correlación entre las variables de la actigrafía y la existencia de problemas de salud mental de los padres, a través del cuestionario GHQ. Se ha realizado una correlación de Spearman, dada la distribución no normal de las variables.

Para los casos, se ha obtenido una única correlación significativa entre la eficiencia y la subescala de GHQ de depresión en el padre ( $\rho$  0.29,  $p = 0.03$ ). Tabla 10.

En el caso de los controles, se han obtenido correlaciones significativas y positivas entre la hora de levantarse y la presencia de somatizaciones en la madre ( $\rho$  0.29,  $p < 0.05$ ) y también la hora de levantarse se correlaciona con el malestar general de la madre ( $\rho$  0.27,  $p < 0.05$ ). Tabla 11.

**Tabla 10.** Correlación entre el patrón de sueño actiográfico y las variables bio-psico-sociales en casos

	Hora de dormir	Hora de levantarse	Eficiencia	Tiempo total en cama	Tiempo total de sueño	Número de despertares
<b>Biológicas</b>						
Género, U	418.0	368.5	441.0	365.0	359.5	399.5
Edad, Rho	0.04	<b>0.25*</b>	-0.03	-0.16	-0.01	-0.22
Subtipo, Rho	0.04	-0.16	-0.14	0.07	-0.01	0.22
<b>Comorbilidad, U</b>						
t. afectivos	0.00	-0.09	0.18	-0.02	0.05	-0.14
t. ansiedad	0.15	-0.13	0.02	-0.08	-0.12	-0.04
t. eliminación	-0.17	-0.07	-0.02	0.14	0.04	0.08
t. alimentarios	0.04	-0.01	0.15	-0.03	0.02	-0.19
t. tics	-0.16	0.10	-0.12	-0.05	-0.07	-0.02
t. conducta	0.00	-0.00	-0.07	-0.12	-0.19	0.00
<b>Perfil familiar, Rho</b>						
Nº p convivencia	0.16	-0.02	-0.06	-0.14	-0.15	-0.02
Situación familiar	0.04	0.05	-0.21	0.04	-0.04	0.10
Edad padre	-0.11	0.00	0.04	-0.03	0.06	-0.11
Edad madre	-0.11	0.03	0.02	-0.20	-0.10	-0.19
Estudios padre	-0.18	-0.02	<b>0.32*</b>	-0.12	0.06	-0.17
Estudios madre	<b>-0.27*</b>	-0.10	-0.05	-0.03	0.03	0.03
A laboral padre	-0.18	-0.02	<b>0.32*</b>	-0.12	0.06	-0.17
A laboral madre	0.19	-0.12	-0.23	-0.06	-0.17	-0.04
<b>GHQ, Rho</b>						
<b>Somatización</b>						
Padre	-0.09	-0.01	-0.01	0.24	0.16	-0.05
Madre	0.08	-0.06	-0.17	-0.08	-0.13	-0.07
<b>Ansiedad</b>						
Padre	0.25	0.02	0.05	0.02	0.04	-0.07
Madre	-0.10	0.12	-0.07	0.05	0.04	-0.13
<b>Disfunción social</b>						
Padre	0.09	-0.07	0.01	0.06	0.05	-0.09
Madre	0.06	0.06	-0.03	-0.02	-0.04	-0.12
<b>Depresión</b>						
Padre	0.11	0.05	0.30*	0.12	0.20	-0.09
Madre	-0.01	0.21	-0.07	0.02	0.01	-0.17
<b>Malestar general</b>						
Padre	0.16	-0.05	0.02	0.08	0.04	-0.09
Madre	0.03	0.08	-0.10	-0.02	-0.05	-0.11

Nota: TDAH=trastorno por déficit de atención e hiperactividad; GHQ= Cuestionario de Salud General de Golberg; U=estadístico U de Mann-Whitney; Rho= Índice de correlación de Spearman. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

**Tabla 11.** Correlación entre el patrón de sueño actiográfico y las variables bio-psico-sociales en controles

	Hora de dormir	Hora de levantarse	Eficiencia	Tiempo total en cama	Tiempo total de sueño	Número de despertares
<b>Biológicos</b>						
Género, U	404.0	317.0	347.0	396.5	360.0	375.5
Edad, Rho	<b>0.26**</b>	<b>0.43**</b>	-0.07	-0.28*	<b>-0.28*</b>	-0.09
<b>Comorbilidad, U</b>						
t. afectivos	0.17	0.00	0.09	-0.15	-0.11	-0.16
t. ansiedad	0.03	0.18	0.04	-0.09	-0.13	0.10
t. eliminación	-0.12	-0.03	0.11	0.13	0.13	0.08
t. tics	-0.02	0.00	-0.08	0.10	0.02	0.08
<b>Perfil familiar, Rho</b>						
Nº p convivencia	0.21	-0.15	0.07	-0.09	-0.02	0.14
Situación familiar	0.13	0.21	-0.10	-0.17	-0.23	0.03
Edad padre	<b>0.31*</b>	0.23	0.01	<b>-0.26*</b>	-0.23	-0.01
Edad madre	<b>0.29*</b>	0.25	0.09	-0.25	-0.19	-0.06
Estudios padre	-0.03	0.02	0.03	<b>0.45**</b>	<b>0.42**</b>	-0.08
Estudios madre	-0.07	-0.15	0.06	0.04	0.10	<b>-0.39**</b>
A laboral padre	0.11	0.20	0.02	0.14	0.12	0.25
A laboral madre	0.05	-0.00	0.10	-0.06	-0.05	0.21
<b>GHQ, Rho</b>						
<b>Somatización</b>						
Padre	0.11	-0.03	0.04	-0.01	0.00	-0.01
Madre	0.07	<b>0.23*</b>	0.21	0.15	0.19	0.13
<b>Ansiedad</b>						
Padre	-0.04	-0.07	-0.06	0.01	0.01	0.13
Madre	0.09	0.19	0.21	0.08	0.11	0.11
<b>Disfunción social</b>						
Padre	0.04	0.08	0.06	0.10	0.11	0.03
Madre	0.18	0.12	0.13	0.09	0.09	0.24
<b>Depresión</b>						
Padre	-0.08	-0.21	-0.18	-0.12	-0.16	0.21
Madre	0.10	-0.03	0.10	-0.06	-0.01	-0.08
<b>Malestar general</b>						
Padre	0.08	-0.11	-0.04	-0.04	-0.42	0.07
Madre	0.08	<b>0.27*</b>	0.18	0.16	0.17	0.19

Nota: TDAH=trastorno por déficit de atención e hiperactividad; GHQ= Cuestionario de Salud General de Golberg; U=estadístico U de Mann-Whitney; Rho= Índice de correlación de Spearman. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

## 5.7 Relación entre los factores bio-psico-sociales y las alteraciones del sueño medidas por métodos subjetivos (escala SDSC) en casos y controles

En este apartado se ha estudiado la relación entre los factores biopsicosociales antes descritos y las alteraciones del sueño medidas por la escala SDSC tanto en casos como en controles. Se analizaron factores biológicos (género, edad, subtipo de TDAH), presencia de comorbilidad y factores sociofamiliares (número de personas de convivencia, situación familiar, edad del padre y de la madre, nivel de estudios del padre y de la madre, actividad laboral del padre y de la madre y malestar emocional del padre y de la madre).

### 5.7.1 Factores biológicos

#### 5.7.1.1 Relación entre las variables de la escala SDSC y el género y la edad en casos y controles

Para las variables continuas se ha realizado una correlación de Spearman y para las variables dicotómicas una U de Mann-Whitney.

En el caso del género, no se han obtenido correlaciones significativas con la puntuación total ni las subescalas de SDSC en los casos. Tabla 12. En los controles se correlaciona la hiperdrosis del sueño con el género masculino en sentido positivo ( $U = 325.00$ ,  $p < 0.01$ ). Tabla 13.

En el caso de la edad, se obtiene en el grupo de los niño/as con TDAH una correlación negativa con las alteraciones del tránsito vigilia/ sueño ( $\rho = -0.26$ ,  $p < 0.05$ ). Tabla 12. Por otra parte, en el grupo de los controles se han obtenido correlaciones

significativas positivas entre la edad y las alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño ( $\rho$  0.23,  $p < 0.01$ ) y con los problemas respiratorios ( $\rho$  0.27,  $p < 0.05$ ). Tabla 8.

#### 5.7.1.2 Relación entre las variables de la escala SDSC y el subtipo de TDAH en los casos

El subtipo de TDAH se ha codificado con los valores 1: subtipo inatento, 2: subtipo hiperactivo/impulsivo y 3: combinado. Se ha realizado una correlación de Spearman entre el subtipo de TDAH y las alteraciones del sueño medidas por métodos subjetivos.

En los casos, existe una correlación positiva y significativa entre el subtipo combinado y la escala SDSC, tanto en la puntuación total de la escala ( $\rho$  0.30,  $p < 0.05$ ), como en cada uno de las subescalas: problemas respiratorios ( $\rho$  0.34,  $p < 0.01$ ), desórdenes del arousal ( $\rho$  0.33,  $p < 0.01$ ), alteraciones del tránsito vigilia/sueño ( $\rho$  0.32,  $p < 0.01$ ) e hiperhidrosis del sueño ( $\rho$  0.31,  $p = 0.02$ ). Por lo que se puede afirmar que el subtipo de TDAH combinado es el que más alteraciones del sueño reportadas por los padres presenta. Ver tabla 12.

### 5.7.2 Factores psicológicos

#### 5.7.2.1 Relación entre las alteraciones del sueño (escala SDSC) y la comorbilidad en casos y controles

Se ha comparado como se distribuyen las alteraciones del sueño (según la escala SDSC) según la presencia o no de las comorbilidades anteriormente descritas a través de la prueba no paramétrica de comparación de distribuciones U de Mann-Whitney.

En el grupo de los casos, los chico/as que presentan trastornos de ansiedad, obtienen de forma significativa mayores puntuaciones en la puntuación total de la escala SDSC (U 0.47,  $p<0.01$ ) y en las subescalas: inicio y mantenimiento del sueño (U 0.34,  $p<0.01$ ), problemas respiratorios (U 0.27,  $p<0.05$ ), desórdenes del arousal (U 0.39  $p<0.01$ ) y alteraciones del tránsito vigilia/sueño (U 0.30,  $p<0.05$ ).

La comorbilidad de tics se relaciona de forma significativa con una mayor puntuación en la subescala problemas respiratorios (U 0.37,  $p<0.01$ ).

No se han correlacionado con las alteraciones del sueño subjetivas otras comorbilidades como los trastornos afectivos, los trastornos de eliminación, los trastornos alimentarios o los trastornos de conducta. Ver resultados en tabla 12.

En el caso de los controles (tabla 13), se han correlacionado de forma significativa y positiva los trastornos afectivos con mayores problemas respiratorios (U 0.27,  $p<0,05$ ) y también con una mayor somnolencia excesiva diurna (U 0.28,  $p<0.05$ ).

### 5.7.3 Factores socio-familiares

#### 5.7.3.1 Relación entre las alteraciones subjetivas del sueño (escala SDSC) y el perfil familiar en casos y controles

Se ha realizado una correlación de Spearman para determinar si las variables del perfil familiar: número de personas de convivencia, situación familiar, edad de los padres, nivel de estudios de los padres y actividad laboral de los padres se correlacionan con las alteraciones del sueño medidas de forma subjetiva.



En el grupo de los casos, se obtuvo que un mayor número de personas de convivencia se correlacionaba con mayores alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño ( $\rho$  0.34,  $p < 0.01$ ). Por otra parte, mayor actividad laboral de la madre también se correlacionaba con mayores alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño ( $\rho$  0.38,  $p < 0.01$ ). El resto de variables estudiadas, situación familiar, edad de los padres, nivel de estudios de los padres y actividad laboral del padre no se correlacionaban con alteraciones subjetivas del sueño. Ver tabla 12.

En el caso de los controles, no existen correlaciones significativas entre la puntuación total de la escala SDSC y las variables de perfil familiar. Al analizar las diferentes subescalas, se obtuvo que las alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño se correlacionan de forma negativa con el número de personas de convivencia ( $\rho$  -0.31,  $p < 0.05$ ) y de forma positiva con la edad del padre ( $\rho$  0.34,  $p < 0.01$ ). Los problemas respiratorios se correlacionan de forma positiva con la situación familiar de estar casados los padres ( $\rho$  0.37,  $p < 0.01$ ) y con la edad de la madre ( $\rho$  0.33,  $p < 0.05$ ). Las alteraciones en el tránsito entre la vigilia y el sueño se correlacionan de forma negativa con los estudios de la madre ( $\rho$  -0.26,  $p < 0.05$ ). el resto de subescalas, desórdenes del arousal, somnolencia excesiva e hiperhidrosis del sueño no se correlacionan con ninguna variable del perfil familiar. Ver tabla 13.

#### 5.7.3.2 Relación entre las alteraciones subjetivas del sueño (escala SDSC) y el malestar emocional parental en casos y controles

Se ha analizado si existe una relación entre los problemas subjetivos de sueño en los niños con TDAH (reportados por los padres) y la existencia de problemas de salud

mental de los padres, a través del cuestionario GHQ. Se ha realizado una correlación de Spearman dada la distribución no paramétrica de las variables.

En los casos, se obtienen correlaciones significativas entre la puntuación total de la escala de sueño SDSC y la somatización en la madre ( $\rho = 0.27, p < 0.05$ ).

Al analizar la asociación entre las diferentes subescalas del cuestionario SDSC, se objetivan correlaciones significativas entre el inicio y mantenimiento del sueño con la presencia de somatizaciones en la madre ( $\rho = 0.29, p < 0.05$ ). Los desórdenes en el arousal se correlacionan de forma significativa con la depresión en el padre ( $\rho = 0.29, p = 0.03$ ). El resto de subescalas de SDSC, problemas respiratorios, alteraciones en el tránsito vigilia/sueño, somnolencia excesiva e hiperhidrosis, no se correlacionan con el malestar emocional parental. Tabla 12.

En los controles, solo la hiperhidrosis del sueño se correlaciona con la depresión del padre ( $\rho = 0.35, p < 0.01$ ). Resultados en tabla 13.



**Tabla 12.** Correlación entre la escala SDSC y las variables bio-psico-sociales en los casos

	SDSC total	Inicio mant. sueño	Problemas respirat.	Alt. arousal	Tránsito vigilia sueño	Somnolencia excesiva	Hiper Hidrosis sueño
<b>Biológicos</b>							
Género, U	357.0	387.5	390.5	373.5	424.5	381.0	343.5
Edad, Rho	0.38	0.23	-0.00	-0.17	-0.26*	0.24	-0.18
Subtipo, Rho	<b>0.30*</b>	0.19	<b>0.34**</b>	<b>0.33**</b>	0.32*	-0.36	<b>0.31*</b>
<b>Comorbilidad, U</b>							
t. afectivos	-0.13	0.09	-0.12	-0.08	-0.18	-0.07	-0.11
t. ansiedad	<b>0.47**</b>	<b>0.34**</b>	<b>0.27*</b>	<b>0.39**</b>	0.30*	0.27	0.08
t. eliminación	-0.25	-0.22	-0.12	-0.08	-0.08	-0.21	-0.11
t. alimentarios	-0.12	-0.11	-0.08	-0.06	0.12	-0.15	-0.08
t. tics	0.25	0.06	<b>0.37**</b>	0.25	0.14	0.10	0.16
t. conducta	-0.01	-0.05	0.06	0.10	0.12	-0.10	-0.04
<b>Perfil familiar, Rho</b>							
Nº p convivencia	0.21	<b>0.34**</b>	0.05	0.15	0.08	0.00	0.14
Situación familiar	-0.05	0.05	-0.03	-0.12	-0.21	0.04	-0.15
Edad padre	0.05	0.16	0.09	0.06	-0.10	0.13	-0.18
Edad madre	0.09	0.20	0.11	0.03	-0.04	0.05	0.35
Estudios padre	-0.10	-0.05	-0.13	-0.01	0.02	-0.08	-0.15
Estudios madre	-0.10	-0.14	-0.06	-0.07	0.06	0.02	-0.14
Trabajo padre	0.15	0.09	-0.12	0.08	0.11	-0.24	-0.11
Trabajo madre	0.21	<b>0.40**</b>	-0.07	<b>0.31*</b>	0.07	0.04	-0.01
<b>GHQ, Rho</b>							
Somatización							
Padre	0.08	0.10	0.15	0.15	-0.01	0.14	-0.19
Madre	<b>0.27*</b>	<b>0.29*</b>	0.04	0.07	0.25	0.24	0.13
Ansiedad							
Padre	-0.08	-0.09	0.02	-0.05	-0.05	0.08	-0.18
Madre	-0.02	0.07	-0.01	-0.10	0.08	0.10	-0.14
Disfunción social							
Padre	0.07	0.08	0.07	0.04	-0.05	0.17	-0.11
Madre	0.01	0.10	0.00	0.11	0.11	-0.03	0.04
Depresión							
Padre	0.15	0.24	0.12	<b>0.29*</b>	0.15	0.07	-0.07
Madre	-0.02	-0.00	-0.04	-0.08	-0.01	0.07	-0.12
Malestar general							
Padre	0.02	0.04	0.12	0.00	-0.03	0.15	-0.22
Madre	0.08	0.16	0.05	0.08	0.11	0.15	-0.02

Nota: TDAH=trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SDSC= sleep disorder scale for children; GHQ= Cuestionario de Salud General de Golberg; U=estadístico U de Mann-Whitney; Rho= Índice de correlación de Spearman. \*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$



**Tabla 13.** Correlación entre la escala SDSC y las variables bio-psico-sociales en los controles

	SDSC total	Inicio mant. del sueño	Problemas respirat.	Alt. arousal	Tránsito vigilia sueño	Somnolencia excesiva	Hiper hidrosis sueño
<b>Biológicos</b>							
Género	398.0	409.0	386.0	396.5	370.5	362.0	<b>325.0**</b>
Edad	<b>0.26*</b>	<b>0.52**</b>	<b>0.27*</b>	-0.08	-0.07	0.17	0.07
<b>Comorbilidad</b>							
t. afectivos	0.22	0.24	<b>0.27*</b>	-0.04	-0.13	<b>0.28*</b>	-0.05
t. ansiedad	<b>0.27*</b>	0.19	0.10	0.20	-0.09	0.21	-0.10
t. eliminación	0.03	-0.12	-0.05	-0.04	-0.19	-0.08	-0.05
t. tics	0.15	-0.04	0.19	<b>0.56**</b>	0.06	-0.11	0.15
<b>Perfil familiar</b>							
Nº p convivencia	-0.15	<b>-0.31*</b>	-0.14	-0.04	<b>0.26*</b>	-0.13	-0.08
Situación familiar	0.17	0.21	<b>0.37**</b>	0.08	0.01	-0.04	0.02
Edad padre	-0.05	<b>0.34**</b>	0.25	-0.13	-0.17	-0.08	-0.12
Edad madre	-0.05	0.22	<b>0.33*</b>	-0.23	-0.13	-0.04	0.01
Estudios padre	-0.18	-0.17	-0.09	0.21	-0.12	-0.16	0.24
Estudios madre	-0.22	0.05	-0.01	-0.06	<b>-0.26*</b>	0.10	0.02
Trabajo padre	-0.01	0.19	0.14	-0.07	-0.14	-0.14	-0.10
Trabajo madre	-0.03	-0.14	<b>-0.30*</b>	0.09	0.13	-0.01	-0.08
<b>GHQ</b>							
Somatización							
Padre	-0.09	0.01	-0.10	0.20	-0.07	-0.19	0.17
Madre	0.02	-0.09	-0.13	0.17	0.04	-0.00	-0.09
Ansiedad							
Padre	-0.19	-0.19	-0.14	-0.03	0.09	-0.13	-0.13
Madre	0.09	-0.09	-0.10	0.19	0.23	0.17	-0.05
Disfunción social							
Padre	-0.14	0.03	-0.05	-0.14	-0.06	-0.05	-0.05
Madre	0.25	-0.02	-0.11	0.12	0.18	-0.01	0.02
Depresión							
Padre	0.17	-0.12	-0.05	-0.04	0.09	-0.08	<b>0.35**</b>
Madre	0.00	-0.04	-0.08	-0.06	0.05	0.12	-0.08
Malestar general							
Padre	-0.12	-0.08	-0.14	0.09	0.04	-0.21	0.11
Madre	0.06	-0.12	-0.18	0.19	0.15	-0.08	-0.02

Nota: TDAH=trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SDSC= sleep disorder scale for children; GHQ= Cuestionario de Salud General de Golberg; U=estadístico U de Mann-Whitney; Rho= Índice de correlación de Spearman. \* p<0.05, \*\* p<0.01

## 5.8 Análisis de regresión

### 5.8.1 Relación de las variables predictoras de las alteraciones de sueño objetivas (actigrafía) en los casos

Se ha realizado un modelo de regresión lineal múltiple, para analizar cuáles son los factores que predicen las alteraciones registradas por la actigrafía en los niño/as con diagnóstico de TDAH. Las variables de la actigrafía se establecen como variables dependientes. Se calculó el coeficiente B, y el coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>) junto a sus intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Las variables independientes incluidas en el análisis fueron el género, la edad, subtipo de TDAH, la comorbilidad actual (trastornos de ansiedad, trastornos afectivos, trastorno de tics, trastornos de conducta, trastornos alimentarios y trastornos de eliminación), las variables del perfil familiar (número de personas de convivencia, estudios de la madre y del padre, actividad laboral de la madre y del padre) y el malestar emocional parental a través de la escala GHQ tanto en madres como en padres (somatización, ansiedad, disfunción social, depresión y malestar general).

Se han realizado seis modelos de regresión, uno para cada una de las variables de la actigrafía (hora de dormir, hora de levantarse, eficiencia, tiempo total en cama, tiempo total de sueño y número de despertares).

Ninguna de las variables ha resultado significativa como predictores independientes de la hora de dormir, hora de levantarse, eficiencia, tiempo total en cama, tiempo total de sueño y número de despertares en el grupo de los niños con diagnóstico de TDAH.

### 5.8.2 Relación de las variables predictoras de las alteraciones de sueño subjetivas (escala SDSC) en los casos

Se ha realizado un modelo de regresión lineal múltiple, para analizar cuáles son los factores que predicen las alteraciones del sueño reportadas por los padres de los niños con TDAH. La puntuación total de la escala SDSC y sus subescalas se establecen como variables dependientes. Se calculó el coeficiente B, y el coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>) junto a sus intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Las variables independientes incluidas en el análisis fueron el género, la edad, subtipo de TDAH, la comorbilidad actual (trastornos de ansiedad, trastornos afectivos, trastorno de tics, trastornos de conducta, trastornos alimentarios y trastornos de eliminación), las variables del perfil familiar (número de personas de convivencia, estudios de la madre y del padre, actividad laboral de la madre y del padre) y el malestar emocional parental a través de la escala GHQ tanto en madres como en padres (somatización, ansiedad, disfunción social, depresión y malestar general).

Se han realizado seis modelos de regresión, uno para la puntuación total de la escala SDSC y uno por cada subescala de SDSC.

El modelo para la puntuación total de la escala SDSC fue significativo para las variables: trastornos de ansiedad (B=11.29; t=3.74; p<0.01), trastornos por tics (B=11.74; t=2.28; p=0.03), síntomas de somatización en la madre (B=3.25; t=4.73; p<0.01) y síntomas de depresión en la madre (B=-2.16; t=-2.10; p=0.04). Para este modelo de regresión probado con las cuatro variables independientes se explica el 56% de la variable dependiente (r<sup>2</sup>=0.56).



Las variables que resultan significativas como predictores independientes de las alteraciones en el inicio y el mantenimiento del sueño son: el subtipo combinado de TDAH (B: 1.32; IC95% 0.17-2.48;  $p=0.03$ ) y la actividad laboral de la madre (B: 0.90; IC95% 0.35-1.44;  $p<0.01$ ).

En cuanto a los problemas respiratorios, en el estudio de regresión multivariante las variables que resultaron significativas como predictores independientes, fueron el subtipo combinado de TDAH (B=0.58;  $t=2.04$ ;  $p=0.05$ ) y los trastornos de ansiedad (B=1.33;  $t=2.30$ ;  $p=0.02$ ). El coeficiente de determinación fue de 0,11 y el 11% de la variabilidad se explicó por estas variables.

En el estudio de regresión multivariante las variables que resultaron significativas como predictores independientes, estableciendo como variable dependiente los desórdenes del arousal, fueron las comorbilidades trastornos de ansiedad (B=0.92;  $t=2.94$ ;  $p<0.01$ ) y trastorno de tics (B=1.80;  $t=3.23$ ;  $p=0.02$ ). El coeficiente de determinación fue de 0,3 y el 30% de la variabilidad se explicó por estas variables.

Las variables que resultan significativas como predictores independientes de las alteraciones en el transito vigilia/sueño son: el subtipo combinado (B: 1.30; IC95% 0.80-1.79;  $p<0.01$ ), trastornos de ansiedad (B: 3.01; IC95% 1.42-4.59;  $p<0,01$ ), malestar general de la madre (B: 0.16; IC95% 0.05-0.27;  $p<0,01$ ) y cercano a la significación, el número de despertares (B: 0.09; IC95% -0.10-0.20;  $p=0,07$ ).

Las variables que resultan significativas como predictores independientes de somnolencia excesiva son: mayor edad (B: 0.44; IC95% 0.04-0.47;  $p<0,01$ ), trastornos

de ansiedad (B: 3.07; IC95% 0.64-5.39;  $p<0,01$ ) y somatización de la madre (B: 0.77; IC95% 0.22-1.31;  $p<0,01$ ).

Finalmente, en el último modelo de regresión múltiple, donde se estableció como variable dependiente la hiperhidrosis del sueño, las variables que resultaron significativas como predictores independientes fueron: subtipo combinado (B: 0.80; IC95% 0.17-1.43;  $p<0,01$ ) y género masculino (B: -1.36; IC95% -2.56 – -0.16;  $p<0,01$ ).

Ver en la tabla 14 los resultados del análisis de regresión lineal múltiple entre la escala de SCSD y las variables dependientes en el grupo con TDAH

**Tabla 14.** Escala SDSC y las variables dependientes en el grupo TDAH

	B	t	p	95% CI
<b>SDSC Total</b>				
Trastornos de ansiedad	11.29	3.74	<0.01	0.84-1.23
Trastornos de tics	11.74	2.28	0.03	1.41-22.08
Somatización madre	3.25	4.73	<0.01	1.87-4.63
Depresión de la madre	-2.16	-2.10	0.04	-4.24- -0.90
F=10.05, p<0.01. r <sup>2</sup> =0.51				
<b>Inicio/mantenimiento del sueño</b>				
Subtipo combinado de TDAH	1.32	2.29	0.03	0.17-2.48
Actividad laboral madre	0.90	3.28	<0.01	0.35-1.44
F=7.89, p<0.01. r <sup>2</sup> =0.30				
<b>Problemas respiratorios</b>				
Subtipo combinado	0.58	2.04	0.05	0.11-1.16
T. ansiedad	1.33	2.30	0.02	0.17-2.49
F=5.23, p=0.01. r <sup>2</sup> =0.16				
<b>Desórdenes del arousal</b>				
T. ansiedad	0.92	2.94	<0.01	0.29-1.55
T. tics	1.80	3.23	<0.01	0.68-2.93
F=10.83, p<0.01. r <sup>2</sup> =0.329				
<b>Tránsito vigilia sueño</b>				
Subtipo combinado	1.11	2.04	0.05	0.02-2.19
T. ansiedad	3.83	3.49	<0.01	1.63-6.03
Somatización de la madre	0.79	3.05	<0.01	0.27-1.30
F=9.31, p<0.01. r <sup>2</sup> =0.34				
<b>Somnolencia excesiva</b>				
Edad	0.44	2.31	0.02	0.06-0.82
T. ansiedad	3.02	2.54	<0.01	0.64-5.39
Somatización madre	0.77	2.82	<0.01	0.22-1.31
F=5.15, p<0.01. r <sup>2</sup> =0.22				
<b>Hiperhidrosis del sueño</b>				
Subtipo combinado	0.80	2.53	0.01	0.17-1.43
Género masculino	-1.36	-2.27	0.03	-2.56- -0.16
F=5.95, p<0.01. r <sup>2</sup> =0.17				

Nota: TDAH=trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SDSC=sleep disturbances scale for children

## 6 Discusión



## 6.1 Aspectos generales

El estudio tuvo como objetivo el análisis de los trastornos del sueño entre los niños con TDAH de reciente diagnóstico y sin tratamiento farmacológico previo, comparado con controles sanos, a través de medidas objetivas como la actigrafía y subjetivas como la escala Sleep Disturbance Scale Children (SDSC).

Según las guías de práctica clínica es necesario realizar una evaluación de las características del sueño en niños con TDAH antes del inicio del tratamiento farmacológico. Se recomienda una combinación de medidas objetivas y subjetivas para una evaluación precisa.

La investigación de todos los factores que puedan afectar el sueño, incluyendo el marco biopsicosocial, es necesaria a la hora de proporcionar un enfoque integral para el tratamiento del TDAH.

Siguiendo las hipótesis iniciales, se espera encontrar que los resultados confirmen las siguientes afirmaciones:

- Los niños diagnosticados de TDAH presentan más alteraciones en el sueño que los controles sanos, cuantificadas mediante actigrafía y cuestionarios parentales.
- Los factores biopsicosociales influyen en los problemas de sueño de los niños con TDAH.
- El subtipo de TDAH que más alteraciones del sueño presenta es el subtipo combinado
- La asociación entre TDAH y comorbilidad psiquiátrica aumenta la prevalencia de los problemas de sueño.

- Factores familiares, incluyendo el malestar emocional parental, repercuten en un mayor aumento de alteraciones del sueño en niños diagnosticados de TDAH.

Los hallazgos principales de este estudio son:

- No se objetivan alteraciones en el sueño por métodos objetivos en los niños con TDAH en comparación con los controles. Sin embargo, por métodos subjetivos (escala Sleep Disturbance Scale for Children contestada por los padres) se hallan más alteraciones tanto en la puntuación total como en las subescalas inicio y mantenimiento del sueño, problemas respiratorios, alteraciones en el tránsito vigilia sueño y somnolencia diurna excesiva.
- Las variables predictoras que explican las mayores alteraciones subjetivas del sueño en los niño/as con diagnóstico de TDAH han sido: la presencia de trastornos comórbidos como trastornos de ansiedad y trastorno por tics y la existencia de un mayor malestar emocional en la madre en las dimensiones de somatización y depresión.

Se realiza a continuación una discusión más detallada sobre el conjunto del trabajo realizado, en cuatro grandes bloques. El primero hace referencia a la metodología empleada y al proceso de selección de los pacientes. El segundo bloque trata sobre las características socio-demográficas y clínicas de los participantes, la tercera parte versa sobre las características del sueño medidas por métodos objetivos y subjetivos en casos y en controles y la última parte se centra en la influencia de los factores biopsicosociales en el perfil del sueño en ambos grupos. Se han considerado otros artículos publicados en la literatura relacionados con esta línea de investigación, lo que ha permitido establecer unas conclusiones finales.

## 6.2 Sujetos del estudio y metodología

La base de este trabajo ha sido analizar las posibles alteraciones del sueño en niños con diagnóstico de TDAH.

Primero se determinó el diagnóstico de TDAH para ser incluido como caso. Se utilizó la estrategia de pareamiento por edad y género.

El cálculo del tamaño muestral se ha basado en los valores de prevalencia que se han hallado en la literatura previa. El valor de prevalencia de los trastornos del sueño en el TDAH varía según los estudios, oscilando entre un 25-50%<sup>177</sup>, mientras que, en población general, oscila entre un 1-5%<sup>177</sup>. Estos datos contrastan con los resultados obtenidos en este estudio, en los que no se evidenciaron diferencias mediante actigrafía entre casos y controles, aunque sí se mostraron diferencias mediante métodos subjetivos, como se comentará más adelante. Así, el tamaño muestral se ha calculado en relación a un aumento del 20% de los trastornos del sueño en el grupo TDAH<sup>177</sup> con respecto al grupo control. El tamaño de la muestra necesario para capturar de manera significativa esta diferencia de proporciones con una potencia estadística del 80% y una confianza del 95%, es de 49 sujetos por grupo. Se añadió un 10% para compensar posibles pérdidas debidas a cuestionarios incompletos, abandonos, etc., obteniéndose un tamaño muestral final de 60 sujetos por grupo.

El principal criterio de inclusión fue el diagnóstico reciente de TDAH sin tratamiento farmacológico para el mismo. Para la realización de dicho diagnóstico se utilizó la entrevista clínica realizada por facultativos especialistas en TDAH junto con la utilización de la escala ADHD Rating Scale<sup>269</sup>, herramienta ampliamente utilizada en estudios previos para diagnóstico de TDAH, de la que se requirió una puntuación superior



a 1.5 desviaciones estándar de la norma para la edad y sexo. Dicho cuestionario está basado en los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR<sup>94</sup> y aunque existe una versión posterior del manual diagnóstico de enfermedades mentales (DSM 5<sup>276</sup>), no se aplicó dado que cuando se realizó la recogida de los datos aún no estaba disponible. Sin embargo, el diagnóstico de los casos no se hubiera modificado, ya que los cambios en la última versión del Manual Diagnóstico de las Enfermedades Mentales no afectan a los pacientes del estudio.

Con respecto al TDAH los cambios que han quedado oficialmente registrados en el DSM 5<sup>276</sup> han sido los siguientes:

- Desaparece el capítulo específico de "*trastornos del niño y del adolescente*", ya que se considera que la patología psiquiátrica tiene una continuidad desde la infancia a la edad adulta.
- En el DSM-V se contempla el diagnóstico de TDAH en adultos incluyendo entre los criterios diagnósticos indicaciones específicas para edades adultas.
- Se retrasa la edad de aparición para el diagnóstico de TDAH (ahora los síntomas deben aparecer antes de los 12 años, en vez de antes de los 7 años),
- Los signos del trastorno pueden ser mínimos o estar ausentes cuando el individuo recibe recompensas frecuentes por comportamientos apropiados, está bajo supervisión, ante actividades especialmente interesantes, etc.
- Prevalencia: el TDAH ocurre en la mayoría de las culturas en aproximadamente el 5% de los niños y el 2,5% de los adultos.

También se ratificó el diagnóstico y las posibles comorbilidades con la entrevista semiestructurada K-SADS-PL<sup>270</sup>. Dada la baja incidencia de las comorbilidades en la

muestra, se realizó una agrupación de los diagnósticos en categorías clínicas más amplias para aumentar la potencia estadística, según lo realizado en otros estudios como en el de Moreau y colaboradores<sup>198</sup>.

### 6.3 Características sociodemográficas de casos y controles

A nivel sociodemográfico, en nuestro estudio, el grupo de los niño/as con diagnóstico de TDAH presenta un nivel socioeconómico menor que el grupo control, siendo significativo un nivel inferior de estudios en sus progenitores.

Tal y como se menciona en la literatura un nivel socioeconómico bajo representa un factor de riesgo para el desarrollo de TDAH. En la revisión sistemática de Russell AE y colaboradores<sup>277</sup>, se examina la asociación entre la desventaja socioeconómica de los padres y el TDAH en la infancia. El estado socioeconómico (SES) se midió por los ingresos de los padres, la educación, la ocupación y el estado civil de los mismos. Se incluyeron 42 estudios en la revisión, de los cuales 35 encontraron una asociación significativa entre la desventaja socioeconómica y el TDAH. El metaanálisis de las dimensiones del SES y su asociación con TDAH indican que los niños en familias de bajo SES tienen en promedio 1.85-2.21 más probabilidades de tener TDAH que sus pares en familias con SES alto.

A pesar de la heterogeneidad sustancial entre los estudios, existe evidencia de una asociación entre la desventaja socioeconómica y el riesgo de TDAH medidos de diferentes maneras. Es probable que esto esté mediado por factores relacionados con el SES bajo, como la salud mental de los padres y el tabaquismo materno durante el embarazo.

#### 6.4 Perfil de enfermedad de los casos

Todos los casos presentaban, según el subtipo, síntomas de inatención, hiperactividad/impulsividad en un grado moderado-severo. Un 55% de los casos presentaban un TDAH tipo combinado.

Como describe la literatura, los niños con TDAH pueden experimentar síntomas de salud mental comórbidos<sup>206 278</sup>. Se estima que entre el 45% y el 84% de los niños con TDAH tienen un trastorno oposicionista-desafiante (TND) comórbido, y alrededor de un tercio de los niños tienen un diagnóstico comórbido de trastorno del estado de ánimo o ansiedad<sup>206</sup>. Datos ligeramente superiores a los de nuestro estudio, donde un 33.3% de los niños con TDAH presentan un trastorno negativista-desafiante, un 38.3% un trastorno de ansiedad y un 1.7% un trastorno depresivo mayor. Se ha de tener en cuenta que la muestra está formada por niños que anteriormente no habían sido diagnosticados de TDAH, lo que sugiere que no han presentado otras patologías mentales graves comórbidas que hubieran motivado su consulta en un dispositivo de salud mental.

#### 6.5 Malestar emocional parental en casos y controles

Los resultados obtenidos indican que los padres de los niños con TDAH presentan mayores niveles de malestar emocional respecto a los padres de los controles sin TDAH, ya que según la literatura el TDAH provoca un impacto negativo sobre el clima familiar y el bienestar parental<sup>279</sup>. A su vez, El estudio de Montañes y colaboradores<sup>280</sup> reporta que la presencia de psicopatología parental o la presencia de estrés emocional familiar produce un efecto negativo en las habilidades parentales y los estilos educativos.

Las diferencias en el estrés entre padres y madres de niños con y sin TDAH, probablemente son debidas a las diferencias en los roles típicos de crianza en los progenitores, donde las madres tienen habitualmente un papel más protagonista y son las que refieren mayores niveles de estrés. Existen estudios que afirman que las madres de los niños con TDAH normalmente perciben su relación con ellos significativamente peor que las madres de los niños sin TDAH. Las madres de los niños con TDAH se perciben menos competentes y muestran niveles más bajos de satisfacción parental<sup>281 282</sup>.

En nuestro estudio, el resultado que respalda la idea de la existencia de diferentes roles en el cuidado de los hijos entre madres y padres, es que las madres del grupo control también presentan mayores niveles de malestar emocional comparados con los padres del grupo control. Resulta interesante destacar que en el grupo control solo un 5% de los padres refieren estrés emocional frente a un 25% de las madres en el grupo control.

Por otra parte, algunos estudios han demostrado que los padres de los niño/as con TDAH presentan niveles más altos de psicopatología y trastornos de personalidad que los padres de niños que no padecen ningún trastorno mental<sup>283 284</sup>. Algunos autores informan concretamente de la presencia de un alto porcentaje de trastornos del estado de ánimo y trastorno de ansiedad en padres y hermanos de niños con TDAH en comparación con los controles<sup>107 285</sup>. Tradicionalmente, la investigación sobre el papel de la psicopatología de los padres en el desarrollo de problemas de comportamiento de los niños se ha centrado en las madres. Sin embargo, datos más recientes sugieren que los problemas externalizantes en los niños se asocian por igual tanto a psicopatología materna como paterna. Así, se han descrito mayores asociaciones entre la depresión materna y el TDAH infantil, y el abuso de alcohol y conducta violenta en el padre y el TDAH<sup>286</sup>.

En consonancia con lo anteriormente descrito, los resultados de nuestro estudio, refieren de forma concreta que existe mayor ansiedad, mayor disfuncional social y depresión en los padres y madres de los niños con TDAH frente a la población general. Destacar que las madres obtienen puntuaciones más elevadas en estos dominios que los padres de los niño/as con TDAH.

Es necesario un mayor número de investigaciones para establecer si la presencia de psicopatología en los padres puede estar conectada con los fundamentos biológicos del TDAH o dicha psicopatología parental lo que provoca es un deterioro en la función de crianza y en el manejo de los hijos.

## 6.6 Características del sueño medidas por métodos subjetivos y objetivos en casos y controles

Según la literatura, en el TDAH existe una mayor incidencia de insomnio de conciliación<sup>287</sup>, de despertares nocturnos, de retraso de fase del sueño y un aumento de la actividad motora nocturna<sup>288 289</sup>. Sin embargo, algunos de los estudios que examinan la asociación entre el TDAH y los trastornos del sueño han arrojado resultados dispares<sup>185</sup>. Los estudios que usan medidas subjetivas (por ejemplo, cuestionarios de sueño completados por los padres) encontraron que los niño/as con TDAH tienen más trastornos del sueño en comparación con los controles sanos, mientras que los estudios que usan medidas objetivas (por ejemplo, polisomnografía y actigrafía) conducen a resultados inconsistentes<sup>290</sup>, ya que algunos refieren alteraciones en el sueño en algunos parámetros objetivos y otros no. Según este estudio, el hecho de que diferentes grupos de investigación hayan informado de diferentes trastornos del sueño pone de manifiesto que resulta difícil la comprensión de la relación entre los trastornos del sueño y TDAH. Yoon

y colaboradores<sup>291</sup> refieren que la discordancia puede deberse en parte, a errores metodológicos de los estudios, por ejemplo, escaso poder estadístico, diferencias en los criterios de inclusión/exclusión, diferencias en los métodos de medida del sueño, ya sean subjetivos (diferentes cuestionarios) u objetivos (actigrafía vs. PSG), el número de noches de grabación, y el no control de factores confusores, como la edad, la comorbilidad, y el uso de medicación.

Todos estos factores han dificultado la realización de comparaciones entre estudios para extraer conclusiones sobre relación entre los trastornos del sueño y el TDAH. La diversidad de resultados, también refleja la complejidad del propio trastorno. La asociación del TDAH con múltiples alteraciones del sueño, múltiples comorbilidades y múltiples síntomas sugieren que el TDAH puede abarcar una gran cantidad de trastornos englobados dentro de la misma denominación. La heterogeneidad de los resultados también podría deberse según Konofal y colaboradores a la variabilidad en el sueño de una noche a otra<sup>292</sup>.

En este estudio se ha eliminado el posible sesgo del uso de medicación de tipo estimulante, ya que ninguno de los participantes tomaba tratamiento farmacológico para el TDAH. También se han controlado factores de confusión como edad, género, subtipo de TDAH y presencia de comorbilidad. Además, para solventar el problema de la variabilidad entre noches se ha registrado el perfil actiográfico del sueño durante 7 días consecutivos.

La primera de las hipótesis a contrastar, era que los niño/as con TDAH presentan más alteraciones del sueño en comparación con controles sin TDAH, primero de

discutirán los resultados obtenidos por métodos objetivos y posteriormente por métodos subjetivos.

### 6.6.1 Medidas objetivas de sueño

Para analizar los patrones de sueño a través de medidas objetivas, se ha empleado la actigrafía. La actigrafía, como ya se ha señalado, es una herramienta útil en el estudio y abordaje del sueño desde el punto de vista multidisciplinar, ayuda a caracterizar los patrones de sueño del individuo durante largos periodos de tiempo, siendo una herramienta de bajo coste y fácil manejo que hace posible repetir la exploración siempre que se considere necesario, lo cual otorga un valor importante en el seguimiento de entidades tan frecuentes como el insomnio o las alteraciones circadianas así como la mala higiene de sueño<sup>293</sup>. Sin embargo, en ningún caso será una herramienta por sí misma diagnóstica de ninguna patología, sino que debe ser considerada siempre con una visión amplia e integral<sup>294</sup>.

A la hora de interpretar los datos de la actigrafía, nos encontramos con la dificultad de que no existen valores de normalidad en la literatura. Sin embargo, nos apoyamos en los valores de normalidad de la polisomnografía<sup>295</sup>, como una latencia de sueño menor de 30 minutos, un tiempo total de sueño mayor de 7 horas y una eficiencia mayor de 85 % dentro de la normalidad. Asimismo, hay que tener en cuenta la edad del paciente y las necesidades de sueño en la etapa en la que se encuentra.

En este estudio, se puede objetivar que tanto en casos como en controles existe un déficit de tiempo total de sueño tanto en casos como en controles. La media de horas de sueño por noche obtenida (7.35 horas) es inferior a la recomendada tanto durante la etapa escolar (de los 5 a los 12 años) que sería entre 10 y 12 horas, como en la etapa adolescente donde

se recomienda dormir entre 9 y 10 horas. En el estudio de Mullin y colaboradores<sup>200</sup> también se objetivan que los menores de la muestra dormían menos horas de las necesarias para la edad, con una media de 7.07 horas en los niño/as con TDAH y 7.28 horas en los controles. La reducción de horas de sueño interfiere tanto en las funciones cognitivas como en el comportamiento de los menores. Estudios observaciones muestran que una menor duración de las horas de sueño se correlaciona con síntomas de hiperactividad y déficit de atención y alteraciones de conducta, reportados tanto por padres como por profesores<sup>296</sup>.

En nuestros resultados, no se han encontrado diferencias significativas en ninguno de los parámetros actiográficos (hora de dormir, hora de levantarse, latencia, eficiencia, tiempo total en cama, tiempo total de sueño y número de despertares) entre los niños con diagnóstico de TDAH y los controles sanos.

En la literatura se encuentran resultados dispares, puesto que existen estudios que apoyan nuestros resultados y otros en los que sí se objetivan alteraciones en los parámetros de la actigrafía en los chicos diagnosticados de TDAH, como se comenta a continuación.

En un meta-análisis de 24 artículos en el que se incluyeron 2179 participantes entre casos con TDAH y controles sanos<sup>297</sup>, en el que se monitorizó mediante actigrafía tanto los parámetros de sueño como de actividad, los resultados mostraron una actividad diurna más alta en los niño/as con TDAH en comparación con los controles, mientras que no hay evidencia de alteraciones en la duración del sueño, resultados que concuerdan con los datos de nuestro estudio. Sin embargo, en dicho meta-análisis, también se recoge que la latencia del sueño y la eficiencia del sueño parecen alteradas en el TDAH, mientras



que los períodos de vigilia no son diferentes significativamente en comparación con los niños normotípicos.

Otros estudios<sup>298 185 299</sup>, metodológicamente similares al nuestro, donde se controló el uso de medicación y se tuvieron en cuenta las comorbilidades, tampoco obtuvieron diferencias significativas en los parámetros de la actigrafía.

En contrapartida, existen algunos estudios que demuestran la existencia de alteraciones en los parámetros de la actigrafía en niños con TDAH. Un meta-análisis de cuatro estudios que utilizaron la actigrafía, proporcionaron como datos estadísticamente significativos mayor latencia del sueño y menor tiempo de sueño en los niños no medicados con TDAH que en los controles con desarrollo típico<sup>184</sup>. En estudios actigráficos posteriores, se concluyó que existían diferencias estadísticamente significativas entre los niños con y sin TDAH en la latencia del sueño, la eficiencia del sueño y el tiempo total de sueño, también han informado de inestabilidad o aumento en la variabilidad noche a noche en los parámetros del sueño en pacientes con TDAH en comparación con los controles<sup>198</sup>.

Cabe destacar que los estudios que han reportado diferencias significativas en alguno de los parámetros de la actigrafía presentan algunas limitaciones. En el estudio de Crabtree y colaboradores<sup>300</sup> donde apuntan a una mayor variabilidad noche a noche en el grupo TDAH no se controló la presencia de comorbilidad ni el uso de medicación tanto estimulante como otros psicofármacos. Otro estudio<sup>301</sup> donde concluyen que existe mayor variabilidad entre noches estaba solo formado por niños sin comorbilidad con otros trastornos. En el metaanálisis de Cortese y colaboradores<sup>184</sup>, se excluyeron los estudios

que incluyeron sujetos tratados farmacológicamente o con trastornos comórbidos de ansiedad y/o depresión.

#### 6.6.2 Medidas subjetivas de sueño

Para cuantificar las posibles alteraciones en el sueño por métodos subjetivos, se ha utilizado la escala Sleep Disturbances Scale for Children (SDSC)<sup>272</sup> rellena por los padres. El SDSC es un formulario fácil de llenar para recopilar datos sobre las características del sueño en niños y adolescentes; presenta una buena consistencia interna, los seis factores extraídos de las subescalas, representan las áreas más comunes de los trastornos del sueño en la infancia y la adolescencia, puede usarse para diseñar un "perfil de alteración del sueño del niño" y es útil para dirigir al clínico hacia áreas de disfunción que requieren mayor investigación. Sin embargo, debemos considerar que el SDSC está principalmente destinado a evaluar los trastornos relacionados con el sueño en la infancia y la adolescencia y no para proporcionar un diagnóstico clínico preciso.

A través de esta escala, en nuestra muestra, se objetivó de forma significativa que existen mayores alteraciones del sueño en el grupo de niños con diagnóstico de TDAH comparado con controles sanos, tanto en la puntuación total de la escala como específicamente en las subescalas de problemas para iniciar o mantener el sueño, problemas respiratorios, alteraciones de la transición sueño-vigilia y excesiva somnolencia diurna. Estos datos concuerdan con otros estudios<sup>302 303</sup>. En el primer estudio, de Ring y colaboradores, los resultados indicaron que de forma significativa los niños con TDAH sufrían una o varias alteraciones en el sueño, así como también mayores tasas de trastornos específicos del sueño, como insomnio inicial y medio, en comparación con sus hermanos sanos. En el segundo estudio se concluye que la mayoría de

los niños con TDAH tenían al menos un problema relacionado con el sueño, en comparación con hermanos sanos<sup>303</sup>.

Otros estudios han evidenciado también la presencia de problemas específicos del sueño como insomnio de conciliación y mantenimiento, despertares nocturnos, ronquidos, problemas respiratorios, sueño inquieto, parasomnias, pesadillas, falta de sueño, somnolencia diurna y ansiedad alrededor de la hora de acostarse en niños con TDAH<sup>304 305 306 177</sup>.

Son escasos los trabajos que, por métodos subjetivos no han relacionado las alteraciones del sueño al TDAH sino a otros factores en los niño/as con TDAH. En el estudio de Mick y colaboradores<sup>307</sup>, aunque las dificultades para dormir estaban asociadas con el TDAH, el análisis de regresión reveló que tales dificultades se asociaron con el uso de medicación estimulante y la comorbilidad con el trastorno de ansiedad. Siguiendo esta línea, el estudio de Stein y colaboradores<sup>308</sup>, concluye que los adolescentes con TDAH medicados con metilfenidato sufren mayores alteraciones del sueño en comparación con adolescentes con TDAH no medicados y controles. Sin embargo, las alteraciones del sueño entre los adolescentes con TDAH medicados se asociaron con depresión, en lugar de con el diagnóstico de TDAH, mientras que, en grupo de los no medicados, las alteraciones en el sueño estaban asociadas con la ansiedad.

A la vista de estos resultados, resulta de gran importancia el control de factores confusores como el uso de medicación y la presencia de comorbilidad, tal y como se ha realizado en este trabajo.

Por otra parte, en el estudio de Corkum y colaboradores<sup>185</sup> se plantea la hipótesis de que el cuestionario de trastornos del sueño relleno por los padres en niños con TDAH podría estar influenciado por las dificultades para manejar los comportamientos problemáticos de estos niños, en lugar de reflejar los trastornos primarios del sueño. Los padres de los niños con TDAH se quejan de comportamientos hiperactivos y agresivos que ocurren todo el día. La continuación de estos comportamientos a la hora de acostarse es la explicación más probable de que la mayoría de los padres de niños con TDAH informen en exceso los problemas del sueño.

Como se ha ido exponiendo en este apartado, las diferencias entre las medidas subjetivas y objetivas del sueño en los niños con TDAH pueden explicarse, al menos en parte, por: problemas metodológicos, como el tamaño muestral pequeño y las diferentes formas en cómo se miden los problemas del sueño y los síntomas del TDAH<sup>1</sup>; la presencia de comorbilidad<sup>291</sup>; el uso de medicación estimulante para el TDAH<sup>308</sup>; una tasa alta de variabilidad nocturna<sup>292 300</sup>, que se captaría subjetivamente, pero no en un estudio polisomnográfico de una noche ni mediante actigrafía que no es tan sensible; y una evaluación subjetiva del sueño de los progenitores influenciada por el propio comportamiento disruptivo del TDAH<sup>309</sup>.

Como punto novedoso de este trabajo, se han incluido también como factores a tener en cuenta a la hora de caracterizar las alteraciones del sueño, factores tanto del perfil familiar, como la evaluación del malestar emocional de los padres de los niño/as con TDAH. Es además el primer estudio en realizar un estudio de las variables predictoras de las alteraciones subjetivas del sueño en los niños con TDAH.

En los apartados siguientes se realiza un estudio pormenorizado de todas las posibles variables que pueden influir en las características del sueño medidas tanto por métodos objetivos como subjetivos.

Como resumen de este apartado, nuestro estudio confirma la hipótesis de que los niños con TDAH “naïve” presentan más problemas en el sueño que los niños sin diagnóstico de TDAH cuando la evaluación de estas dificultades se realiza por métodos subjetivos como la escala SDSC. Dichos resultados concuerdan con los encontrados en otros estudios como el de Noble y colaboradores<sup>310</sup> en el que los niños diagnosticados de TDAH tienen mayores problemas de sueño informados por los padres que los controles.

Los hallazgos de este estudio nos permiten afirmar, que existe una discrepancia entre los resultados obtenidos por medios objetivos y subjetivos a la hora de valorar las alteraciones del sueño. Los problemas en el sueño son mayores en el grupo TDAH si se miden con métodos subjetivos <sup>1</sup>.

Por tanto, resultará muy importante que la evaluación de las alteraciones del sueño se realice a través de una combinación de medios objetivos y subjetivos en los casos en los que exista una sospecha clínica.

## 6.7 Relación de los factores biopsicosociales con el perfil actiográfico del sueño en casos y controles

Dadas las discrepancias en la presencia de alteraciones en el sueño en los niño/as con TDAH según el método de medida, se postula como segunda hipótesis la influencia de determinados factores biopsicosociales en las alteraciones del sueño. Se contempla el estudio de factores biológicos, presencia de comorbilidad y factores socio-familiares. A continuación, se detalla la relación de cada uno de estos factores con las variables de la actigrafía.

### 6.7.1 Factores biológicos

Se contemplan como factores biológicos el género, la edad y en el caso de los niño/as con TDAH el subtipo de TDAH.

- Género

La proporción de TDAH entre hombres y mujeres es de aproximadamente 3: 1<sup>311</sup>. A pesar de un aumento de los estudios que examinan el TDAH en las niñas, aún se tiene un menor conocimiento en comparación con el TDAH en niños. A pesar de existir diferencias en el TDAH entre géneros es un área poco estudiada<sup>12</sup>. Un campo que permanece casi completamente sin examinar en lo que respecta a las diferencias de sexo entre los niños con TDAH, es el funcionamiento del sueño. De hecho, en muchos estudios de sueño en niños con TDAH se han incluido solo niños<sup>307 312 234</sup> o muy pocas niñas (es decir, <10)<sup>313 314 315</sup>.

En nuestros resultados pese a existir un número similar de niños y niñas no se han encontrado diferencias con respecto al género en los patrones actiográficos del sueño ni en casos ni en controles, quizás debido al pequeño tamaño muestral.

Es un tema a estudio relevante, del que existe escasa literatura, ya que en las niñas es más prevalente el subtipo inatento del TDAH, el cual tiene asociado frecuentemente unas características propias. LeBourgeois y colaboradores<sup>306</sup> encontraron que los niños con TDAH del subtipo de falta de atención presentaban una tendencia a tener más sueño que los subtipos hiperactivo/impulsivo y que el combinado. En otro estudio, Mayes y colaboradores<sup>316</sup> encontraron que los niños con TDAH subtipo inatento presentaban mayor somnolencia diurna y mayor duración del sueño en comparación con niños con TDAH subtipo combinado. Sin embargo, en dichos estudios no se hace una diferenciación por género.

- Edad

El requerimiento de horas de sueño depende de la etapa del ciclo vital y de las características de los niños. Evolutivamente existen unos menores requerimientos de sueño conforme avanza la edad, niños de 1 a 2 años necesitan unas 11-14 horas, de 3 a 5 años: 10-13 horas, de 6 a 12 años: 9-12 horas y de 13 a 18 años: 8-10 horas. Sin embargo, para ambos grupos, donde la media de edad es de 9.32 años, se objetiva mediante la actigrafía que duermen una media de una hora y treinta minutos menos de las horas recomendadas. Dormir menos horas de las recomendadas es un problema de salud pública ampliamente abordado desde las consultas de los pediatras. En la literatura encontramos que en parte esto está explicado por la falta de unos hábitos adecuados de higiene del sueño y por el aumento del uso de nuevas tecnologías en horario nocturno.

En este contexto, habría que destacar las implicaciones que puede tener el dormir menos horas de las necesarias para el desarrollo o empeoramiento de los síntomas de inatención, hiperactividad o impulsividad.

Existen estudios longitudinales<sup>317 318 319</sup> que han verificado la asociación entre una menor duración del sueño y una mayor puntuación de síntomas de TDAH pasados varios años. Otros estudios refieren que una disminución de las horas de sueño se relaciona con una peor atención y con la presencia de síntomas depresivos<sup>319</sup>. También está descrito que una duración de sueño por debajo de las necesidades propias de la edad y más tiempo en actividades cognitivamente poco estimulantes se asocian con un mayor riesgo de desarrollar síntomas del TDAH<sup>317</sup>.

Los beneficios de dormir más se pueden explicar en parte por el hecho de que dormir mejora el desarrollo de funciones ejecutivas, cuyos déficits neuropsicológicos son clave características del TDAH<sup>320</sup>.

Estos resultados tienen unas importantes implicaciones para la salud pública; un horario de sueño adecuado y una distribución apropiada de las actividades de ocio durante la vida preescolar podrían afectar el futuro desarrollo del TDAH.

En nuestros resultados, en el grupo de los controles, conforme avanza la edad, los niño/as tienden a acostarse más tarde, levantarse más tarde y presentar menos tiempo de sueño de acuerdo a las características evolutivas de la etapa vital<sup>321</sup>. De la misma forma, en el caso de los niño/as con TDAH se objetiva que conforme avanza la edad se levantan más tarde.



- Subtipo de TDAH

En cuanto al subtipo de TDAH no se han encontrado diferencias entre el subtipo inatento, hiperactivo/impulsivo y combinado en los parámetros de la actigrafía. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Wiggs y colaboradores<sup>299</sup>, quienes utilizaron tanto medios objetivos como subjetivos para valorar las posibles alteraciones del sueño según los subtipos de TDAH. Concluyen que los padres informaron de una gama amplia de trastornos del sueño en sus hijos con TDAH, sin embargo, dichas alteraciones no fueron contrastadas con anomalías en los parámetros de la actigrafía. Tampoco entre los diferentes subtipos de TDAH se obtuvieron diferencias actiográficas.

Por otra parte, en la literatura encontramos otros estudios discordantes con nuestros resultados, encontrándose diferencias en las alteraciones del sueño entre los subtipos de TDAH. LeBourgeois y colaboradores<sup>306</sup> compararon valores subjetivos del sueño entre controles pediátricos sanos y niños con TDAH estratificados por los subtipos inatento, hiperactivo/impulsivo y combinado y encontraron que los niños con TDAH tenían más alteraciones en el sueño que los niños sin TDAH y que los niños con TDAH subtipo de falta de atención presentaban una tendencia a una mayor somnolencia que el resto de subtipos. En otro estudio, Mayes y colaboradores<sup>316</sup> encontraron que los niños con TDAH subtipo inatento tenían una somnolencia diurna excesiva y mayor duración del sueño en comparación con niños con TDAH subtipo combinado, quienes a su vez tenían más problemas para dormir, como insomnio de conciliación, despertares durante el sueño y pesadillas.

De nuestro estudio, cabe señalar el pequeño tamaño muestral de cada subtipo de TDAH en nuestra muestra, lo que puede explicar la falta de diferencias significativas

entre subtipos. Aunque el tamaño muestral por subtipos es muy superior en el artículo de Mayes (271 niños con subtipo combinado y 144 con subtipo inatento), en éste se ha realizado una reagrupación de los subtipos, distinguiendo solo entre el subtipo inatento y el subtipo combinado. Sin embargo, el estudio de LeBourgeois presentaba un tamaño muestral similar al de nuestro estudio.

#### 6.7.2 Factores psicológicos/psiquiátricos: comorbilidad

Los trastornos comórbidos son muy prevalentes en niños con TDAH<sup>322</sup>. Existe la controversia sobre si las alteraciones en el sueño en los niños con TDAH están relacionadas con el propio trastorno o son las comorbilidades con otros trastornos psiquiátricos los que producen las alteraciones en el sueño. Los estudios han demostrado que entre el 20-37% de los sujetos con TDAH sufren a lo largo de su vida un episodio depresivo comórbido, y un 32% un trastorno de ansiedad<sup>106</sup>.

Desde un punto de vista etiológico, es difícil determinar si los síntomas de depresión y ansiedad son parte de la sintomatología del TDAH, o son trastornos intercurrentes al mismo<sup>205</sup>.

Múltiples estudios reflejan que la presencia de ansiedad<sup>323 324</sup> en los niños con TDAH se asocia con mayores alteraciones del sueño. También se describen en la literatura mayores alteraciones del sueño en niños con TDAH con trastornos afectivos o con comorbilidad con el trastorno negativista desafiante<sup>250 307</sup>.

En nuestro estudio se han tenido en cuenta comorbilidades tanto internalizantes como externalizantes, pero no se han obtenido correlaciones significativas entre ninguno de los trastornos comórbidos y los parámetros de la actigrafía en casos ni en controles.

Aunque existen algunos estudios que han reportado diferencias en los parámetros de la actigrafía en niños con TDAH y trastornos comórbidos, hay que tener en cuenta cómo se han registrado dichas comorbilidades. Por ejemplo, en el estudio de Moreau y colaboradores<sup>262</sup> la comorbilidad se definió como una puntuación T-score > 65 en las subescalas de comportamiento Ansioso/Deprimido o Agresivo del cuestionario CBCL en su versión para padres. En nuestro estudio la comorbilidad fue registrada mediante la realización de la entrevista semiestructurada K-SADS realizada por un clínico especialista, estableciendo en nuestro caso la comorbilidad según el diagnóstico de trastornos psiquiátricos bien establecidos y no como un conjunto de síntomas. La potencia estadística en nuestro estudio es menor, aunque más específica para conocer la asociación de los trastornos comórbidos al TDAH y las alteraciones del sueño.

Existen escasos estudios donde se realice un registro de la comorbilidad por métodos validados a la hora de analizar cómo influyen las mismas en las alteraciones del sueño objetivas en niños con TDAH. En el estudio de Hvolby y colaboradores, donde también se utilizó la entrevista semiestructurada K-SADS, al igual que en nuestros resultados no se encontraron asociaciones entre los trastornos comórbidos externalizantes en niños con TDAH y las variables de sueño medidas por actigrafía<sup>204</sup>.

### 6.7.3 Factores socio-familiares

Otra de las hipótesis verificadas de este estudio ha sido si la presencia de diversos factores socio-familiares influye en las características del sueño de los niños con TDAH en comparación con los controles. Primero abordaremos la influencia del perfil familiar y posteriormente la relación con el malestar emocional parental.

- Perfil familiar:

Se han publicado estudios que confirman que vivir en un entorno de bajo nivel socioeconómico (SES) está relacionado con un mayor riesgo de TDAH<sup>311</sup> y a una peor calidad en la crianza<sup>325</sup>, como ya se ha comentado. La calidad de la crianza, a su vez, es un factor importante en la calidad del sueño de los niños, dada las dificultades de los padres para seguir pautas claras y consistentes a la hora de la rutina del sueño, presentar mayores interacciones negativas entre padres e hijos, lo que constituye factores de riesgo para presentar alteraciones en el sueño en los niños<sup>326</sup>. Otros factores adicionales que disminuyen la calidad del sueño en los niños con SES bajo son casas de peor calidad, más atestadas y más ruidosas<sup>327</sup>.

Nuestros resultados objetivan que el caso de los niño/as con TDAH, éstos se acuestan más tarde cuanto menores son los estudios de la madre y a la inversa, cuanto mayores son los estudios del padre y la actividad laboral, mejor es la eficiencia del sueño.

Por lo tanto, confirmamos según nuestros resultados, que tener un bajo SES podría jugar un papel mediador o moderador en los problemas del sueño en los niños con TDAH, y, por tanto, este factor debe tenerse en cuenta al estudiar el sueño en TDAH. En el caso de los controles se objetiva que un mayor nivel SES se relaciona con un mayor tiempo de sueño.

- Malestar emocional parental

Otra de las hipótesis de este trabajo es, que la presencia de malestar emocional y problemas de salud mental en los padres puede influir en las características del sueño de los niños con diagnóstico de TDAH.

Por un lado, nuestros resultados, de forma significativa, aunque con una correlación discreta, apuntan que la eficiencia del sueño de los niños con TDAH disminuye cuando existen síntomas depresivos en el padre. Sin embargo, en el caso de los controles también se objetiva que éstos se levantan más tarde cuando existe un mayor malestar emocional en la madre.

En la literatura encontramos que los problemas de sueño son más comunes entre los niños con alteraciones del neurodesarrollo que entre los niños con desarrollo típico<sup>328 329</sup><sup>330</sup>. Otros estudios de investigación también han demostrado que las alteraciones en la salud mental de los padres se asocian con mayores dificultades para dormir tanto en niños con desarrollo dentro de la normalidad<sup>331 332</sup> como en niños con trastornos del desarrollo<sup>333</sup>. Aunque la naturaleza de la relación causal entre los problemas de sueño de los niños y el bienestar psicológico de los padres no se ha determinado de forma concluyente, Lam y colaboradores<sup>331</sup> encontraron que puntuaciones de depresión materna, recogidas cuando los bebés tenían entre 6 y 12 meses de edad, no predijeron problemas de sueño en estos niños a los 3-4 años. Sin embargo, los problemas de sueño de los niños a la edad de 3-4 años sí predijeron la depresión materna medida al mismo tiempo. Este hallazgo sugiere que la depresión materna es una consecuencia, en lugar de una causa, de las dificultades para dormir de los niños.

Por otra parte, los investigadores han determinado que la mejoría en el sueño de los niños con desarrollo típico puede conducir a mejoras significativas en el bienestar psicológico de los padres<sup>334 331 335 336</sup>.

En conclusión, en nuestro estudio, por métodos objetivos no se han hallado alteraciones del sueño en el grupo de niño/as con TDAH en comparación con controles,

lo que podría estar relacionado con la escasa influencia descrita de los factores biopsicosociales.

## 6.8 Factores biopsicosociales en casos y controles y su relación con las alteraciones subjetivas del sueño

### 6.8.1 Factores biológicos

- Género

En estudios que han examinado las diferencias de género en el funcionamiento del sueño entre los niño/as con TDAH, se han obtenido resultados dispares.

En nuestros resultados no se han encontrado diferencias de género en las alteraciones del sueño reportadas por los padres con hijos con TDAH. Apoyando estos resultados, Corkum y coautores<sup>250</sup> en una muestra de 101 niños con TDAH (17 niñas), tampoco encontraron diferencias entre niños y niñas en las características del sueño informado por los padres. Del mismo modo, en una muestra de 143 niños (43 niñas) con TDAH, los padres no informaron de diferencias de género en "problemas para dormir por la noche durante el último año"<sup>251</sup>. En contraste con estos hallazgos, en una muestra de 147 niños (61 niñas) diagnosticados con TDAH subtipo Inatento, se encontró un peor funcionamiento del sueño en las niñas en el dominio "dificultad para levantarse por la mañana"<sup>249</sup>.

En el caso de los controles destacar que se han obtenido correlaciones significativas entre el género masculino y la hiperhidrosis del sueño, de acuerdo a lo descrito en la literatura<sup>337</sup>.

- Edad

Con respecto a la edad, en nuestro estudio, en los niño/as con TDAH encontramos una reducción en las alteraciones del sueño a medida que aumenta la edad. Estas diferencias se observaron de forma significativa en la subescala alteraciones del tránsito vigilia-sueño. Esto podría estar relacionado con que el comportamiento del niño que cambia conforme crece y avanza el proceso madurativo del niño o la reducción probable de los síntomas del TDAH con el aumento de la edad. También existe la posibilidad de que los padres sean menos conscientes de los problemas del sueño en la adolescencia en comparación con los niños más pequeños, ya que solo se utilizó una escala clasificada por los padres. Dichos datos se apoyan en otro estudio previo donde se obtuvieron los mismos resultados<sup>303</sup>.

En nuestro estudio, en los controles, a mayor edad más alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño, explicado por el retraso de fase propio de la adolescencia<sup>321</sup>. También se objetiva que existen mayores problemas respiratorios en niño/as de mayor edad. En la literatura encontramos que, en los adolescentes, el sobrepeso y la obesidad constituyen un factor de riesgo independiente para desarrollar apnea obstructiva del sueño, en especial si se asocia a otros factores como la presencia de ronquido y la hipertrofia amigdalina<sup>338</sup>.

- Subtipo de TDAH

Nuestro estudio demostró, de forma significativa, que la presentación combinada del TDAH tiene mayor prevalencia de trastornos del sueño medida a través de la puntuación total de la escala SDSC debido a la presencia de más problemas respiratorios, desórdenes

del arousal, alteraciones del tránsito vigilia/sueño y mayor presencia de hiperhidrosis del sueño. Nuestros resultados concuerdan en este aspecto con el estudio de Mayes y colaboradores <sup>206</sup>. En dicho estudio refieren que los niños con TDAH subtipo inatento mostraron menos problemas de sueño que aquellos con el subtipo combinado y los niños con el subtipo de falta de atención mostraron más somnolencia diurna y mayor duración del sueño.

### 6.8.2 Factores psicológicos/psiquiátricos: comorbilidad

Son muchos los estudios que encuentran que la presencia de síntomas comórbidos se asocia con mayores problemas subjetivos de sueño (reportados por los padres) <sup>198 339</sup>. En concreto, según varios estudios, son los síntomas internalizantes (ansiedad y depresión) los que más se relacionan con problemas en el sueño <sup>260 261 340 341 206</sup>.

Los estudios que examinan de forma separada los síntomas de ansiedad y de depresión, refieren que existe una clara asociación entre los trastornos de ansiedad y un peor funcionamiento del sueño, incluyendo múltiples problemas del sueño y una peor calidad del mismo <sup>342 260 307</sup>.

En nuestro análisis encontramos que los pacientes que presentan un trastorno de ansiedad comórbido con el TDAH sufren mayores alteraciones en el sueño. Dichos pacientes obtuvieron puntuaciones más elevadas en la puntuación total de la escala SDSC y en las subescalas inicio y mantenimiento del sueño, problemas respiratorios, desórdenes del arousal y alteraciones del tránsito sueño-vigilia.

Por otra parte, son varios los estudios que indican un peor funcionamiento del sueño en niños con diagnóstico de TDAH y depresión <sup>260 206</sup>. Sin embargo, en nuestros



datos no se ha encontrado que los niño/as con TDAH y síntomas depresivos sufran mayores alteraciones del sueño reportadas por los padres. Se ha de tener en cuenta el escaso número de chicos que presentaban dicho diagnóstico en nuestra muestra. Como ya se ha señalado en nuestra muestra de pacientes existe escasa comorbilidad, en parte explicada porque los pacientes son de reciente diagnóstico de TDAH y en muchos casos es el primer contacto con salud mental. Suponemos que aquellos casos más graves, con mayor sintomatología comórbida ya estaban atendidos en otros dispositivos o no se incluyeron en el estudio, porque requirieron asistencia prioritaria.

Con respecto a la comorbilidad del TDAH con trastornos externalizantes y su relación con el sueño, los resultados de los estudios en la literatura son variados. Diversos estudios no han encontrado que los trastornos oposicionistas desafiantes o los trastornos de conducta se relacionen con mayores alteraciones en el sueño en chicos con diagnóstico de TDAH<sup>339 341 206</sup>. Concretamente, no han encontrado alteraciones asociadas en la latencia, eficiencia, duración del sueño o parasomnias<sup>342 206 204</sup>. Los resultados de nuestro estudio siguen la línea de estos artículos ya que no se han encontrado diferencias significativas entre la presencia de los trastornos externalizantes y los problemas de sueño en niños con TDAH. Destacar que un 28.3% de los niños con TDAH presentaba comorbilidad con trastornos de conducta.

Sin embargo, existen otros estudios que sí encuentran asociación entre los síntomas externalizantes y los problemas en el sueño<sup>307 250</sup>. Por ejemplo, en el estudio de Corkum y colaboradores<sup>250</sup> encuentran una asociación significativa entre el trastorno negativista desafiante y un incremento de disomnias como, resistencia a irse a la cama, retraso en el inicio el sueño o dificultad para levantarse.

En este estudio también se ha contemplado la asociación entre TDAH con comorbilidad de tics y los trastornos del sueño, obteniéndose en este caso mayores alteraciones respiratorias. Sin embargo, en la escasa literatura al respecto se describe que los problemas del sueño son comunes en los niños con síndrome de Tourette, independientemente del trastorno de hiperactividad con déficit de atención comórbido, lo que justifica la inclusión de las alteraciones del sueño como una comorbilidad del síndrome de Tourette<sup>343</sup> independiente del TDAH.

En el caso de los controles, se obtiene que los niños que sufren trastornos afectivos presentan mayores alteraciones en el sueño. La influencia en el sueño de los trastornos afectivos está descrita en la literatura científica<sup>344</sup>.

Habría que señalar también que los resultados de la literatura que apoyan la asociación entre el TDAH con comorbilidad asociada y alteraciones del sueño presentan algunas limitaciones. Primero, la mayoría de los estudios que examinan la relación entre los síntomas internalizantes y su interferencia en el sueño de los niños con TDAH han considerado los síntomas de ansiedad y depresión juntos<sup>198 340 341 206 345 263</sup>. Este enfoque reduce la especificidad y puede enmascarar asociaciones diferentes entre los síntomas de ansiedad y de estado de ánimo con respecto a diferentes aspectos de funcionamiento del sueño.

Por otro lado, otros estudios sólo se han centrado en un tipo de comorbilidad como la ansiedad<sup>203</sup> o el trastorno negativista-desafiante<sup>346</sup>. Muy pocos estudios han examinado simultáneamente múltiples síntomas comórbidos.

En tercer lugar, los estudios a menudo no han considerado los diferentes parámetros del funcionamiento del sueño <sup>347</sup> o han utilizado medidas breves y no validadas <sup>249 348</sup>.

En cuarto lugar, algunos estudios sólo han incluido niño/as con TDAH con presentación inatenta <sup>342</sup>, o en otros solo los niño/as con TDAH con presentación combinada <sup>339</sup>.

Por último, existen estudios que han utilizado una escala de síntomas como principal método para diagnosticar el TDAH <sup>345 263</sup>. Por lo que no se puede suponer que las conclusiones de estos estudios sean generalizables a todos los niño/as con TDAH.

Para abordar las limitaciones de estudios previos, en este estudio hemos utilizado medidas validadas tanto para para determinar los diferentes trastornos comórbidos por separado (K-SADS) como el funcionamiento del sueño, tanto por medidas objetivas como subjetivas, en los análisis se ha tenido en cuenta las diferentes presentaciones del TDAH y se ha realizado el diagnóstico de TDAH a través de una entrevista de diagnóstico semiestructurada.

En conclusión, se objetiva que los pacientes que presentan un trastorno de ansiedad comórbido con el TDAH sufren mayores alteraciones en el sueño. Por tanto, resultará de importancia realizar una valoración integral del sueño en especial en todos aquellos casos en los que se detecte un trastorno de ansiedad comórbido con el TDAH, para un correcto tratamiento y abordaje de ambas entidades.

### 6.8.3 Factores socio-familiares

Para intentar contestar a la pregunta de por qué los niños con TDAH presentan mayores alteraciones en el sueño según métodos subjetivos, cuestionarios parentales en nuestro caso, sugerimos que la presencia de algunos factores socio familiares puede influir en la cantidad y calidad del sueño.

Al revisar la literatura encontramos que, el comportamiento problemático de los niños con TDAH durante el día puede causar un efecto de halo negativo, que deriva en una percepción negativa de los padres sobre el patrón de sueño de sus hijos<sup>349</sup>.

Estudios anteriores<sup>349 350</sup> han sugerido que los informes de los padres pueden sobreestimar la presencia de problemas de sueño de sus hijos en comparación con medidas objetivas (por ejemplo, polisomnografía o actígrafía), aspecto éste ya comentado previamente. Cuando la información proporcionada por los padres no es verificada por métodos objetivos puede ser indicativo de la existencia de factores extrínsecos que causen los trastornos del sueño<sup>351</sup>.

Existen estudios que han examinado la influencia de factores ambientales, como el desorden en los hábitos y pautas en el sueño proporcionados por la familia, en la presencia o intensificación de los trastornos del sueño en niños con TDAH<sup>352</sup>. Otros estudios<sup>353</sup> han encontrado que la influencia ejercida por los padres en el hogar (es decir, la implementación de una estructura y unas reglas consistentes y consecuentes) y las prácticas de disciplina relacionadas (o la falta de ellas) están relacionadas con el comportamiento disruptivo de los niños, y pueden desempeñar un papel importante en la exacerbación de la resistencia a la hora de acostarse u otros problemas de comportamiento. Por tanto, se recomienda la implementación de rutinas consistentes,

especialmente las relacionadas con la hora de acostarse, como un factor clave para facilitar la mejora del sueño entre los niños diagnosticados de TDAH<sup>44</sup>.

Otros factores ambientales estudiados, que afectan a la cantidad y calidad del sueño, son las ausencias parentales, las interacciones conflictivas entre padres e hijos, padres con alteraciones emocionales, actitud negativa de los padres hacia el hijo, escasa motivación de los padres para ejercer la parentalidad, presencia de factores estresantes en los padres y horarios de irse a la cama inapropiados o inconsistentes<sup>354 355 289</sup>.

En este estudio se han analizado, tanto variables que tienen que ver con la estructura familiar (estado civil de los padres, número de personas de convivencia, número de hermanos, edad de los padres, nivel de estudios y actividad laboral de los padres) como aquellas relacionadas con el malestar emocional de los padres.

- Perfil familiar

En nuestro análisis encontramos que en el caso de los niño/as con TDAH, mayores alteraciones en el sueño (específicamente en el inicio y mantenimiento del sueño) se relacionan con un mayor número de personas de convivencia en la unidad familiar y una mayor jornada laboral en la madre.

En el caso de los controles también se relacionan con mayores alteraciones del sueño, aunque de forma discreta, algunos factores familiares como el número de personas de convivencia, el estado civil de los padres, la edad de los padres o el bajo nivel de estudios o menor jornada laboral en la madre.

Resulta destacable la asociación tanto en casos como en controles entre el sueño de los hijos y la jornada laboral materna, tradicionalmente son las madres las que tienen el papel de cuidador principal a la hora de la crianza de los hijos, lo que podría explicar en parte esta relación.

Según el estudio de Noble y colaboradores<sup>310</sup>, que analizan la influencia de los factores parentales en las alteraciones del sueño, se concluye que los factores familiares y del niño (por ejemplo, la edad, el uso de medicación y los ingresos económicos familiares) no fueron un predictor significativo de los problemas del sueño. Sin embargo, recomiendan la implementación de rutinas consistentes, especialmente las relacionadas con la hora de acostarse, como un factor clave para facilitar la mejora del sueño entre los niños diagnosticados de TDAH.

- Malestar emocional parental

Sabemos que los niños con TDAH pueden provocar altos niveles de estrés parental y provocar una parentalidad inadecuada. La presencia de psicopatología parental es común en los niños con TDAH e influye en la respuesta de los padres a los síntomas del TDAH del niño. Por este motivo, es fundamental la optimización de la interacción entre padres e hijos y la mejora del estado psicológico de los padres para mejorar la calidad de vida tanto de los padres como la de los hijos<sup>82</sup>.

A menudo, el comportamiento de un niño con TDAH es exigente a lo largo del día, provocando un aumento de los niveles de estrés de los padres, que conduciría a disminuir su capacidad para centrarse en el comportamiento positivo y reaccionar de forma excesiva

al comportamiento negativo del niño<sup>356</sup>, que se vería reflejado en las contestaciones a los cuestionarios de sueño.

Sin embargo, otro estudio<sup>310</sup> concluye que el estrés debido a la crianza no fue un factor predictor significativo de mayor aparición de problemas de sueño en los niños con y sin TDAH.

En nuestro análisis, los resultados apoyan que la presencia de somatizaciones en las madres de los niño/as con TDAH se correlaciona con mayores alteraciones del sueño según la escala SDSC. En el caso de los padres de los niño/as con TDAH, la presencia de síntomas depresivos se correlaciona con el reporte de más alteraciones en el arousal de sus hijos. Resulta un dato controvertido, ya que nos hace pensar que las dificultades en el sueño reflejadas por los cuestionarios rellenos por los padres pueden estar mediadas por la presencia de síntomas de malestar emocional en los padres.

Por otra parte, el hecho de tener un hijo con TDAH que presenta alteraciones en el sueño puede repercutir en un peor estado de salud mental parental. De acuerdo con esta hipótesis se muestran Sung y colaboradores<sup>177</sup>. En su estudio, afirman que los cuidadores principales de los niños con TDAH y problemas del sueño añadidos presentan peor salud mental.

Sin embargo, no existen muchos estudios que analicen la asociación entre las alteraciones del sueño en los niños con TDAH y la salud mental de sus cuidadores principales. Aunque es sabido, que los problemas de sueño en los niños sanos son un factor de riesgo para la aparición de depresión y estrés en la madre<sup>357</sup>.

Finalmente, según nuestros resultados, destacamos que los factores biopsicosociales que podrían explicar en nuestra muestra, las alteraciones del sueño reportadas por los progenitores de los niño/as con TDAH son padecer un trastorno comórbido de ansiedad o de tics y la presencia de síntomas de somatización o de depresión en la madre. Al analizar de forma específica cada uno de los problemas del sueño, nuestros datos sugieren que las alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño pueden depender del subtipo combinado de TDAH y de la presencia de un trastorno comórbido de ansiedad; los desórdenes del arousal podrían estar predichos por la presencia de trastornos de ansiedad o de tics; las alteraciones en el tránsito entre la vigilia y el sueño podrían estar asociadas con el subtipo combinado de TDAH, con la presencia de un trastorno de ansiedad comórbido y con la presencia de somatizaciones en la madre; la somnolencia excesiva diurna, podría relacionarse con una edad mayor, tener un trastorno de ansiedad comórbido y la presencia de somatización en la madre; por último, la hiperhidrosis del sueño se relacionaría con el género masculino y con el subtipo combinado. En resumen, nuestros datos sugieren que diversos trastornos específicos del sueño en los niño/as con TDAH pueden estar mayormente relacionados con el subtipo combinado de TDAH y la presencia de un trastorno de ansiedad comórbido.





## 6.9 Consideraciones finales

Para finalizar esta discusión, considerando la totalidad de los resultados, se destacan los siguientes aspectos:

- Nuestros resultados ponen de manifiesto que, para cada trastorno específico del sueño, medido por métodos subjetivos, existen unos factores moduladores a tener en cuenta. La presencia de un trastorno de ansiedad comórbido es un factor que predice fuertemente la presencia de alteraciones subjetivas del sueño en los niño/as con TDAH.
- Este es el primer estudio donde se analizan de forma concreta los posibles factores predictores de diversos problemas específicos del sueño reportados por los padres de niño/as con TDAH.
- Dados estos resultados sería interesante continuar investigando qué papel juega en el sueño los factores biopsicosociales en los niño/as con TDAH<sup>358</sup>.
- En cuanto a las medidas objetivas, no se han detectado alteraciones en el sueño por medio de la actigrafía en los niño/as con TDAH. La actigrafía puede ser una herramienta adecuada para monitorizar la actividad motora y la estructura del sueño, pero presenta una evidencia limitada como herramienta diagnóstica o de screening para las alteraciones del sueño en niño/as con TDAH.



## 6.10 Limitaciones

Primero, hay que resaltar que este trabajo es un estudio transversal del que no se puede inferir causalidad. Por tanto, existe una clara necesidad de mayor investigación longitudinal en esta área. Los estudios prospectivos de cohortes ofrecen la ventaja de poder analizar las trayectorias evolutivas del sueño, su relación temporal con el inicio de los síntomas del TDAH y el efecto de otros factores a lo largo del tiempo, por lo que pueden ofrecer más información sobre la posible causalidad. Existen algunos estudios longitudinales recogidos en la literatura científica, como el de Scott y colaboradores<sup>359</sup> donde se analizó la duración del sueño desde el nacimiento hasta los 11 años, observando que en los niños con TDAH, tienen una duración del sueño más corta, los trastornos del sueño aparecen a temprana edad y son anteriores a la edad en la que se realiza el diagnóstico de TDAH. Presenta varias limitaciones como la evaluación tanto del TDAH como del sueño por cuestionarios parentales, tampoco se estudiaron los factores psicosociales, la comorbilidad, ni el uso de medicación. Otros estudios han analizado la influencia de un peor sueño en el desarrollo del TDAH y no de forma bidireccional. El estudio de Thunstrom<sup>360</sup>, concluye que aproximadamente uno de cada cuatro niños con problemas de sueño severos en la infancia puntuará para el diagnóstico de TDAH a los 5 años, especialmente en aquellos donde existían problemas de comportamiento, alto nivel de actividad y problemas psicosociales en la familia.

Una buena propuesta de estudio longitudinal es la que realizan Lycett y colaboradores<sup>361</sup> para analizar la relación entre el sueño y las comorbilidades internalizantes y externalizantes en niño/as con TDAH. Estos datos ampliarían el conocimiento sobre las trayectorias, los factores de riesgo y el impacto de los problemas de sueño en niños con TDAH, aspectos que clínicamente son muy relevantes.

Respecto a la distribución pareada de los sexos en la muestra, puede ser una limitación que en este estudio la razón hombre: mujer ha sido de 1.3:1, cuando los estudios de incidencia del TDAH refieren una razón de 3:1. Esta mayor distribución del sexo femenino puede ser una limitación a tener en cuenta ya que podría afectar a la generalización de los resultados. Aunque se ha tenido en cuenta para la realización de los análisis y no se han hallado diferencias por género.

Nuestros hallazgos pueden ser limitados en su generalización a muestras que presenten mayor gravedad, tanto en los síntomas de TDAH, como en las comorbilidades. Recordar que, en este estudio la muestra de casos está conformada por niños con TDAH de reciente diagnóstico y sin tratamiento farmacológico previo.

En cuanto al subtipo de TDAH, en la presentación predominantemente impulsivo/hiperactivo no se pueden generalizar los resultados obtenidos dado el pequeño número de pacientes con este subtipo en nuestra muestra.

Otra limitación de este estudio es la utilización de la actigrafía como método de medida de las alteraciones en el sueño dadas sus limitaciones a la hora de caracterizar el patrón de sueño, ya que mide la actividad motora y es incapaz de proporcionar información sobre la arquitectura del sueño, movimientos periódicos de las extremidades, ronquidos o apnea/hipopnea. Como alternativa podría usarse la polisomnografía, aunque es considerada como el "patrón oro" para la medición objetiva del sueño, también está sujeta a una serie de limitaciones, como el efecto de la primera noche, por lo que las alteraciones en los parámetros en una sola noche pueden diferir de los registrados en las noches posteriores. También resulta más costoso y requiere acudir a unidades específicas de sueño para su realización.

Así, la utilización de una sola herramienta objetiva para discriminar las alteraciones del sueño puede ser cuestionable dada la complejidad del sueño. También resulta importante para futuros análisis el estudio de otros procesos que también ocurren durante el sueño, que no son detectados por PSG o actigrafía. Dichos procesos incluyen, entre otros, cambios en los niveles de hormona del crecimiento, cortisol y ACTH, cambios en la temperatura corporal central y la regulación de la temperatura, y la activación de diferentes estructuras cerebrales<sup>362</sup>.

Por tanto, cuando se investiga el sueño, es necesario un enfoque más holístico para una mejor comprensión de las alteraciones del sueño asociados con TDAH.

Por último, señalar que la evaluación del malestar emocional parental se ha realizado a través de cuestionarios auto administrados. El GHQ es considerado un buen instrumento para evaluar la aparición de nuevos problemas psiquiátricos, sin embargo, los casos positivos indican mayor probabilidad de sufrir psicopatología y deberían ser evaluados por un clínico en una segunda entrevista debido a que las respuestas de los informantes pueden estar desviadas por el propio malestar.



## 6.11 Puntos fuertes

Las fortalezas de este estudio incluyen un tamaño muestral amplio en una muestra de referencia clínica de niños diagnosticados con TDAH usando un método bien validado, como es la entrevista semi-estructurada y cuestionarios de padres y profesores. También se han utilizado medidas validadas para estudiar los síntomas comórbidos y el funcionamiento del sueño.

Con respecto al estudio del sueño, destacar que además de los cuestionarios validados para medir alteraciones en el sueño se ha utilizado como método objetivo la actigrafía. Todos los participantes llevaron el actígrafo durante 7 días consecutivos, tanto de día como de noche, en el medio natural. Este punto es importante debido a la alta variabilidad en los parámetros de sueño de los niños con TDAH de noche a noche. El estudio de una sola noche no es representativo del patrón de sueño en estos niños. Adicionalmente, como ya se ha especificado, el uso de la actigrafía permite estudiar el sueño en su medio natural y no en un laboratorio, en el que se podrían obtener sesgos como el efecto de primera noche.

Es importante resaltar también que en este estudio se han controlado los factores de confusión edad y comorbilidad, así como el uso de medicación, ya que ninguno de los participantes había tomado anteriormente tratamiento para el TDAH. Por otra parte, es de los pocos estudios en los que se ha tenido en cuenta factores familiares y sobre todo la evaluación del malestar emocional parental como factor influyente en las alteraciones del sueño de sus hijos.



## 6.12 Implicaciones para la práctica clínica y la investigación

Como se ha ido exponiendo durante este trabajo las alteraciones del sueño en niños con TDAH son frecuentes, sin embargo, la naturaleza de las mismas y su estudio resultan complejos.

Resulta de interés para la clínica, en primer lugar, el análisis pormenorizado del perfil de TDAH, ya que determinados perfiles nos pueden orientar a determinadas alteraciones del sueño. La idea de los fenotipos específicos del TDAH y su asociación o no con determinados tipos de problemas relacionados con el sueño, además de ayudar a los clínicos a tomar decisiones sobre el tratamiento, la capacidad de subcategorizar pacientes con TDAH en base a su fenotipo de sueño puede ayudar a arrojar luz sobre las áreas en las que los datos actuales son contradictorios.

En el análisis del sueño de los niño/as con TDHA, se debería incluir el estudio de los factores socio-familiares y contextuales, actualmente no existen herramientas validadas para su recogida y análisis, además su naturaleza puede ser diversa, y debe ser el clínico el encargado de realizar una anamnesis exhaustiva.

También es fundamental, detectar factores como la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, en especial con los trastornos de ansiedad, pues puede servir como marcador de alteraciones en el sueño en niño/as con TDAH.

El uso de tratamientos farmacológicos para los síntomas del TDAH, también debe tenerse en cuenta dada su posible repercusión en la esfera del sueño.

Resulta también importante la evaluación de la salud mental parental, porque los padres de los niño/as con TDAH sufren una doble carga de estrés, por los propios síntomas del TDAH y adicionalmente por la repercusión de las alteraciones del sueño. Como ya se ha comentado, las alteraciones en la salud mental parental pueden tener repercusión en la calidad del sueño de los hijos.

Si tras la entrevista clínica se detectan anomalías en el sueño, se debe realizar un estudio pormenorizado de las mismas utilizando una combinación de métodos objetivos y subjetivos. Se recomienda la utilización de cuestionarios parentales, teniendo en cuenta que éstos pueden sobreestimar las alteraciones del sueño y la derivación a unidades específicas de sueño cuando proceda. Según el caso, puede ser necesario la realización de analíticas sanguíneas, estudio polisomnográfico y RMN funcional.

En primera instancia, para mejorar la calidad y cantidad de sueño es fundamental la instrucción a los padres en medidas de higiene del sueño, así como pautas para mejorar la parentalidad y la estructuración de rutinas en relación al sueño.

Por tanto, encontramos que se debe hacer un cribado de las alteraciones del sueño tanto por métodos subjetivos como objetivos, así como un estudio amplio por parte de los clínicos de otros factores que pueden contribuir a la aparición de trastornos del sueño. Es necesario realizar una adecuada evaluación de las alteraciones del sueño para poder establecer un plan de tratamiento adecuado, no solo farmacológica sino conductualmente.

A parte de las implicaciones para la práctica clínica, los resultados de este trabajo también abren posibilidades a nuevos trabajos de investigación.

Dada la cantidad de factores que pueden estar relacionados con el funcionamiento del sueño y la variabilidad del sueño en jóvenes con TDAH, la aplicación de un marco biopsicosocial y contextual en esta área de investigación sería fundamental para determinar qué mecanismos ejercen una mayor influencia en el desarrollo de los problemas de sueño entre los jóvenes con TDAH, y si los distintos procesos de desarrollo se vinculan también con mayores problemas en el sueño entre los niños y adolescentes con TDAH en comparación con sus pares.

En segundo lugar, la metodología empleada para caracterizar el sueño, es un tema que requiere de mayor investigación. Se objetiva que las alteraciones del sueño recogidas por cuestionarios parentales tienden a sobreestimar las alteraciones del sueño de los niños con TDAH y que, por medios objetivos, tanto por actigrafía como polisomnografía, quizás no se detecten todos los problemas del sueño, como las alteraciones en la microestructura del sueño. Los estudios de Whitfield-Gabrieli y Ford<sup>363</sup> realizados a través de resonancia magnética funcional, concluyen que algunos trastornos neuropsiquiátricos están asociados con una función anormal de la red de modo predeterminado (default mode network, DMN). La red de modo predeterminado o por defecto, que consiste en áreas del cerebro que son más activas durante el descanso que durante las tareas que requieren mayor atención, está implicada también en el TDAH<sup>364</sup>. Existe la hipótesis de que los lapsos atencionales característicos de TDAH (por ejemplo, variabilidad del tiempo de reacción<sup>233</sup>) pueden ser atribuibles a una inadecuada o disminuida supresión de la red de modo predeterminado durante las tareas cognitivas<sup>365</sup><sup>366</sup> <sup>367</sup> <sup>368</sup>. Por otra parte, alteraciones en el funcionamiento de la red cerebral por defecto también se han encontrado en individuos con TDAH en estudios de privación de sueño<sup>369</sup><sup>370</sup>, aunque no conocemos ningún estudio que haya integrado estas dos áreas de investigación. ¿Alteraciones en la red de modo predeterminado contribuyen a mayores

alteraciones en el sueño de jóvenes con TDAH? O, por el contrario, ¿son las alteraciones en el sueño las que provocan un funcionamiento alterado en la red de modo predeterminado y conducen a déficits en la atención? Estudios que comparen las redes predeterminadas en niño/as con TDAH y con y sin alteraciones de sueño sería tremendamente informativo.

Por otra parte, existen otros parámetros de sueño dentro del análisis actiográfico o polisomnográfico a analizar. Por ejemplo, un estudio de 75 niños (con edades entre los 7 y 11 años) con y sin TDAH, encontró que los niños con TDAH tenían una preferencia vespertina circadiana en comparación con otros niños<sup>219</sup>. Una mayor preferencia nocturna, especialmente cuando se produce a una edad más joven, puede conllevar el riesgo de una mayor preferencia nocturna en la adolescencia, lo que tendría aparejado un peor rendimiento académico<sup>371</sup>, un aumento de la reactividad emocional<sup>372</sup> y la aparición de síntomas externalizantes<sup>373</sup>.

Estos datos sugieren otras preguntas que requieren de una mayor investigación, por ejemplo, ¿el TDAH confiere un riesgo único para desarrollar problemas en el sueño o son los problemas del sueño parte del TDAH o de al menos de un subconjunto de jóvenes con TDAH? o ¿cuál es el rol de la neurobiología y la arquitectura del sueño para separar estas posibilidades? Además, está claro que los problemas del sueño afectan de forma adversa al funcionamiento de los niños con desarrollo normal, por lo que las asociaciones en niños con TDAH, ¿son cualitativamente diferentes (con mecanismos y moderadores únicos) o son simplemente asociaciones cuantitativamente diferentes? Las respuestas a estas preguntas parecen fundamentales para obtener una mayor información sobre el modelo de interacción entre las alteraciones del sueño y su relación con el TDAH y el desarrollo típico en la infancia y la adolescencia.



## 9. Conclusiones



1. Los resultados del análisis del patrón de sueño mediante métodos objetivos (actigrafía) y subjetivos (cuestionario SDSC) en pacientes con TDAH y sujetos sanos pareados por edad y género, no han sido coincidentes.
2. Los pacientes con TDAH mostraron mayor presencia de alteraciones del sueño que los controles sanos cuando se evidenciaron mediante cuestionarios parentales.
3. Los pacientes con TDAH y los controles no presentaron alteraciones significativas en el sueño en los parámetros de la actigrafía.
4. En los niños con TDAH, las principales alteraciones del sueño detectadas mediante el cuestionario SDSC, fueron dificultades para iniciar o mantener el sueño, problemas respiratorios, alteraciones de la transición sueño-vigilia y excesiva somnolencia diurna.
5. La presentación de TDAH predominantemente combinada es la que mayores alteraciones del sueño recogidas de forma subjetivas presenta.
6. Los pacientes que presentan un trastorno de ansiedad comórbido con el TDAH sufren mayores alteraciones en el sueño.
7. Es importante tener en cuenta el marco contextual y psicosocial de los niño/as con TDAH a la hora de analizar las alteraciones en el sueño.



8. Factores relacionados con el perfil familiar, como el nivel de estudios de la madre o la actividad laboral de la madre, se correlacionan con mayores alteraciones del sueño en niños con TDAH.
  
9. La presencia de somatizaciones y depresión en la madre se relaciona de forma significativa con mayores alteraciones subjetivas del sueño en niños con TDAH.
  
10. El uso de un solo método de medida puede no ser suficiente para la valoración holística de las características del sueño.

## 10. Referencias



1. Yoon SYR, Jain U, Shapiro C. Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: past, present, and future. *Sleep Med Rev.* 2012;16(4):371-388.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942-948.
3. Cardo E, Servera M, Llobera J. [Estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among the standard population on the island of Majorca]. *Rev Neurol.* 44(1):10-14.
4. Catalá-López F, Peiró S, Ridao M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry.* 2012;12:168.
5. Cardo E, Servera M, Vidal C, de Azua B, Redondo M, Riutort L. [The influence of different diagnostic criteria and the culture on the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder]. *Rev Neurol.* 2011;52 Suppl 1:S109-17.
6. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. *SldCu.* 1992:1-52.
7. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;135(4):e994-1001.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013
9. Ullebø AK, Posserud M-B, Heiervang E, Obel C, Gillberg C. Prevalence of the ADHD phenotype in 7- to 9-year-old children: effects of informant, gender and non-participation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012;47(5):763-769.
10. Nussbaum NL. ADHD and Female Specific Concerns. *J Atten Disord.* 2012;16(2):87-100.
11. Mowlem FD, Rosenqvist MA, Martin J, Lichtenstein P, Asherson P, Larsson H. Sex differences in predicting ADHD clinical diagnosis and pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* August 2018.
12. Rucklidge JJ. Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2010;33(2):357-373.
13. Barkley RA. Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *J Dev Behav Pediatr.* 1997;18(4):271-279.
14. Sonuga-Barke EJ, Saxton T, Hall M. The role of interval underestimation in hyperactive children's failure to suppress responses over time. *Behav Brain Res.* 1998;94(1):45-50.
15. Sonuga-Barke EJS. Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res.* 2002;130(1-2):29-36.
16. Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(4):345-355.
17. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci.* 2005;28(03):397-419; discussion 419-68.
18. Killeen PR, Russell VA, Sergeant JA. A behavioral neuroenergetics theory of ADHD. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(4):625-657.
19. Mardomingo MJ. *Tratado de Psiquiatría Del Niño y Del Adolescente.* (Santos D de, ed.). Madrid; 2015.
20. Rubia K, Alegria AA, Brinson H. Brain abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Rev Neurol.* 2014;58 Suppl 1:S3-16.
21. Castellanos FX, Acosta MT. [The neuroanatomy of attention deficit/hyperactivity disorder]. *Rev Neurol.* 2004;38 Suppl 1:S131-6.
22. Schweren LJS, de Zeeuw P, Durston S. MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(10):1151-1164.
23. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(5):540-549.
24. Greven CU, Bralten J, Mennes M, et al. Developmentally Stable Whole-Brain Volume Reductions and Developmentally Sensitive Caudate and Putamen Volume Alterations in Those With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Their Unaffected Siblings. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(5):490.
25. Kasperek T, Theiner P, Filova A. Neurobiology of ADHD From Childhood to Adulthood. *J Atten Disord.* 2015;19(11):931-943.

26. Emond V, Joyal C PH. [Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)]. *Encephale*. 2009;35(2):107-114.
27. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):185.
28. Dickstein SG, Bannon K, Xavier Castellanos F, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(10):1051-1062.
29. Bush G, Spencer TJ, Holmes J, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging of Methylphenidate and Placebo in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During the Multi-Source Interference Task. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):102.
30. Thapar A, Langley K, Owen MJ, O'Donovan MC. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med*. 2007;37(12):1681-1692.
31. Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, et al. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1268-1279.
32. Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK, et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1251-1260.
33. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population Isolate: Linkage to Loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet*. 2004;75(6):998-1014.
34. Faraone S V., Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol*. 2000;18(1):1-16.
35. Faraone S V, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313-1323.
36. Elia J, Sackett J, Turner T, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Genomics: Update for Clinicians. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(5):579-589.
37. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone S V. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(11):1432-1437.
38. Clemens JA, Fuller RW. Differences in the effects of amphetamine and methylphenidate on brain dopamine turnover and serum prolactin concentration in reserpine-treated rats. *Life Sci*. 1979;24(22):2077-2081.
39. Kuczenski R, Leith NJ, Applegate CD. Striatal dopamine metabolism in response to apomorphine: the effects of repeated amphetamine pretreatment. *Brain Res*. 1983;258(2):333-337.
40. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 1996;1(2):121-124.
41. Ballon N, Leroy S, Roy C, et al. Polymorphisms TaqI A of the DRD2, Ball of the DRD3, exon III repeat of the DRD4, and 3' UTR VNTR of the DAT: association with childhood ADHD in male African-Caribbean cocaine dependents? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(8):1034-1041.
42. Bhaduri N, Das M, Sinha S, et al. Association of dopamine D4 receptor (DRD4) polymorphisms with attention deficit hyperactivity disorder in Indian population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(1):61-66.
43. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem*. 1995;65(3):1157-1165.
44. El-Faddagh M, Laucht M, Maras A, Vöhringer L, Schmidt MH. Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a high-risk community sample: a longitudinal study from birth to 11 years of age. *J Neural Transm*. 2004;111(7):883-889.
45. Langley K, Fowler TA, Grady DL, et al. Molecular genetic contribution to the developmental course of attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(1):26-32.
46. Johnson KA, Kelly SP, Robertson IH, et al. Absence of the 7-repeat variant of the DRD4 VNTR is associated with drifting sustained attention in children with ADHD but not in controls. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(6):927-937.
47. Konrad K, Dempfle A, Friedel S, et al. Familiality and molecular genetics of attention networks in ADHD. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2009;9999B(1).
48. Mick E, Faraone S V. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):261-284.
49. Langley K, Marshall L, van den Bree M, et al. Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):133-138.

50. Monuteaux MC, Biederman J, Doyle AE, Mick E, Faraone S V. Genetic Risk for Conduct Disorder Symptom Subtypes in an ADHD Sample: Specificity to Aggressive Symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(7):757-764.
51. Shaw P, Gornick M, Lerch J, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(8):921-931.
52. VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet*. 2005;6(1):55.
53. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.
54. Purper-Ouakil D, Wohl M, Mouren MC, Verpillat P, Adès J, Gorwood P. Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*. 2005;15(1):53-59.
55. Durston S, Davidson MC, Mulder MJ, et al. Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(9):881-889.
56. Durston S, Fossella JA, Mulder MJ, et al. Dopamine transporter genotype conveys familial risk of attention-deficit/hyperactivity disorder through striatal activation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(1):61-67.
57. Karama S, Grizenko N, Sonuga-Barke E, et al. Dopamine transporter 3'UTR VNTR genotype is a marker of performance on executive function tasks in children with ADHD. *BMC Psychiatry*. 2008;8(1):45.
58. Bellgrove MA, Barry E, Johnson KA, et al. Spatial Attentional Bias as a Marker of Genetic Risk, Symptom Severity and Stimulant Response in ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(10):2536-2545.
59. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, et al. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet*. 2004;74(2):348-356.
60. Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):652-654.
61. Song EY, Paik KC, Kim HW, Lim MH. Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Korean population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009;13(2):233-236.
62. Brookes K, Xu X, Chen W, et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry*. 2006;11(10):934-953.
63. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(8):1345-1354.
64. Lasky-Su J, Anney RJL, Neale BM, et al. Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(8):1355-1358.
65. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(3):264-272.
66. Cho S-C, Kim J-W, Kim B-N, et al. Association between the alpha-2C-adrenergic receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder in a Korean sample. *Neurosci Lett*. 2008;446(2-3):108-111.
67. Kwon HJ, Lim MH. Association Between Dopamine Beta-Hydroxylase Gene Polymorphisms and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Korean Children. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17(7):529-534.
68. Mick E, Faraone S V. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):261-284.
69. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9750):1401-1408.
70. Romanos M, Freitag C, Jacob C, et al. Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Mol Psychiatry*. 2008;13(5):522-530.
71. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, López-Arribas S. [Genomic endophenotypes of attention deficit hyperactivity disorder]. *Rev Neurol*. 2012;54 Suppl 1:S81-7.
72. Arria AM, Derauf C, LaGasse LL, et al. Methamphetamine and Other Substance Use During Pregnancy: Preliminary Estimates From the Infant Development, Environment, and Lifestyle (IDEAL) Study. *Matern Child Health J*. 2006;10(3):293-302.
73. Zhu JL, Olsen J, Liew Z, Li J, Niclasen J, Obel C. Parental Smoking During Pregnancy and ADHD in Children: The Danish National Birth Cohort. *Pediatrics*. 2014;134(2):e382-e388.

74. Gu H, Wang L, Liu L, et al. A gradient relationship between low birth weight and IQ: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):18035.
75. Ball G, Boardman JP, Rueckert D, et al. The effect of preterm birth on thalamic and cortical development. *Cereb Cortex.* 2012;22(5):1016-1024.
76. Shenkin SD, Starr JM, Deary IJ. Birth Weight and Cognitive Ability in Childhood: A Systematic Review. *Psychol Bull.* 2004;130(6):989-1013.
77. Hatch B, Healey DM, Halperin JM. Associations between birth weight and attention-deficit/hyperactivity disorder symptom severity: indirect effects via primary neuropsychological functions. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(4):384-392.
78. de Haan M, Wyatt JS, Roth S, Vargha-Khadem F, Gadian D, Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Dev Sci.* 2006;9(4):350-358.
79. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr.* 2007;166(7):645-654.
80. Minde K, Eakin L, Hechtman L, et al. The psychosocial functioning of children and spouses of adults with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003;44(4):637-646.
81. Vidair HB, Reyes JA, Shen S, et al. Screening Parents During Child Evaluations: Exploring Parent and Child Psychopathology in the Same Clinic. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(5):441-450.
82. Modesto-Lowe V, Danforth JS, Brooks D. ADHD: Does Parenting Style Matter? *Clin Pediatr (Phila).* 2008;47(9):865-872.
83. McLaughlin KA, Fox NA, Zeanah CH, Sheridan MA, Marshall P, Nelson CA. Delayed maturation in brain electrical activity partially explains the association between early environmental deprivation and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2010;68(4):329-336.
84. McLaughlin KA, Sheridan MA, Winter W, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA. Widespread Reductions in Cortical Thickness Following Severe Early-Life Deprivation: A Neurodevelopmental Pathway to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2014;76(8):629-638.
85. Banerjee T Das, Middleton F, Faraone S V. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 2007;96(9):1269-1274.
86. Biederman J, Faraone S V, Keenan K, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(9):728-738.
87. Lasky-Su J, Faraone S V., Lange C, et al. A Study of how Socioeconomic Status Moderates the Relationship between SNPs Encompassing BDNF and ADHD Symptom Counts in ADHD Families. *Behav Genet.* 2007;37(3):487-497.
88. Pilsner JR, Hu H, Ettinger A, et al. Influence of prenatal lead exposure on genomic methylation of cord blood DNA. *Environ Health Perspect.* 2009;117(9):1466-1471.
89. Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, et al. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry.* 2008;63(3):325-331.
90. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect.* 2005;113(7):894-899.
91. Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51(1):58-65.
92. Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect.* 2003;111(3):357-576.
93. Cuffe SP, Visser SN, Holbrook JR, et al. ADHD and Psychiatric Comorbidity: Functional Outcomes in a School-Based Sample of Children. *J Atten Disord.* November 2015.
94. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR.*; 2000.
95. Nock MK, Kazdin AE, Hiripi E, Kessler RC. Lifetime prevalence, correlates, and persistence of oppositional defiant disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007;48(7):703-713.
96. Connor DF, Steeber J, McBurnett K. A Review of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Complicated by Symptoms of Oppositional Defiant Disorder or Conduct Disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31(5):427-440.
97. Frogner L, Andershed A-K, Andershed H. Psychopathic Personality Works Better than CU Traits for Predicting Fearlessness and ADHD Symptoms among Children with Conduct Problems. *J Psychopathol Behav Assess.* 2018;40(1):26-39.

98. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*. 1991;148(5):564-577.
99. Xia W, Shen L, Zhang J. Comorbid anxiety and depression in school-aged children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and self-reported symptoms of ADHD, anxiety, and depression among parents of school-aged children with and without ADHD. *Shanghai Arch psychiatry*. 2015;27(6):356-367.
100. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):53-63.
101. Abramovitch A, Dar R, Mittelman A, Wilhelm S. Comorbidity Between Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder Across the Lifespan: A Systematic and Critical Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2015;23(4):245-262.
102. Walitza S, Zellmann H, Irblich B, et al. Children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary results of a prospective follow-up study. *J Neural Transm*. 2008;115(2):187-190.
103. Nicolini H, Arnold P, Nestadt G, Lanzagorta N, Kennedy JL. Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2009;170(1):7-14.
104. Meinzer MC, Pettit JW, Viswesvaran C. The co-occurrence of attention-deficit/hyperactivity disorder and unipolar depression in children and adolescents: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2014;34(8):595-607.
105. Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, et al. Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: a population-based birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(10):1036-1043.
106. Becker SP, Langberg JM, Evans SW, Girio-Herrera E, Vaughn AJ. Differentiating Anxiety and Depression in Relation to the Social Functioning of Young Adolescents With ADHD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2015;44(6):1015-1029.
107. Biederman J, Milberger S, Faraone S V, et al. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(11):1495-1503.
108. Biederman J, Mick E, Faraone S V. Depression in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) children: "depression or demoralization?" *J Affect Disord*. 1998;47(1-3):113-122.
109. Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(9):1168-1176.
110. Biederman J, Faraone S, Mick E, et al. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Juvenile Mania: An Overlooked Comorbidity? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(8):997-1008.
111. Singh T, Rajput M. Misdiagnosis of bipolar disorder. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006;3(10):57-63.
112. Biederman J, Mick E, Faraone S V., Van Patten S, Burbach M, Wozniak J. A prospective follow-up study of pediatric bipolar disorder in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Affect Disord*. 2004;82:S17-S23.
113. Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder in Youth. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(9):1032.
114. Pham A V., Riviere A. Specific Learning Disorders and ADHD: Current Issues in Diagnosis Across Clinical and Educational Settings. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(6):38.
115. Karande S, Bhosrekar K. Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on health-related quality-of-life of specific learning disability children. *Indian J Pediatr*. 2009;76(11):1119-1124.
116. Germanò E, Gagliano A, Curatolo P. Comorbidity of ADHD and Dyslexia. *Dev Neuropsychol*. 2010;35(5):475-493.
117. Shalev RS, Gross-Tsur V. Developmental dyscalculia. *Pediatr Neurol*. 2001;24(5):337-342.
118. Adi-Japha E, Landau YE, Frenkel L, Teicher M, Gross-Tsur V, Shalev RS. ADHD and dysgraphia: underlying mechanisms. *Cortex*. 2007;43(6):700-709.
119. Robertson MM, Eapen V, Cavanna AE. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: A cross-cultural perspective. *J Psychosom Res*. 2009;67(6):475-483.
120. Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(7):436-447.
121. Freeman RD, Tourette Syndrome International Database Consortium. Tic disorders and ADHD: answers from a worldwide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16(S1):15-23.
122. Spencer T, Biederman J, Harding M, Wilens T, Faraone S. The Relationship between Tic Disorders and Tourette's Syndrome Revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(9):1133-1139.
123. Hazell P. Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(1-2):19-24.
124. Yoo HJ. Recent Increase in Autism and ADHD: True or Inflated? *J Korean Med Sci*. 2013;28(7):974.



125. Hässler F, Thome J. Intelligenzminderung und ADHS. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2012;40(2):83-94.
126. Lindblad I, Gillberg C, Fernell E. ADHD and other associated developmental problems in children with mild mental retardation. The use of the "Five-To-Fifteen" questionnaire in a population-based sample. *Res Dev Disabil.* 2011;32(6):2805-2809.
127. Artigas-Pallarés J. [Behaviour phenotypes]. *Rev Neurol.* 2002;34 Suppl 1:S38-48.
128. Wilens TE, Fusillo S. When ADHD and substance use disorders intersect: relationship and treatment implications. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(5):408-414.
129. Biederman J, Petty CR, Wilens TE, et al. Familial Risk Analyses of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders. *Am J Psychiatry.* 2008;165(1):107-115.
130. Sociedad Española de Sueño. *Tratado de Medicina del Sueño.*; 2015.
131. Landmann N, Kuhn M, Piosczyk H, et al. The reorganisation of memory during sleep. *Sleep Med Rev.* 2014;18(6):531-541.
132. Foster RG, Kreitzman L. The rhythms of life: what your body clock means to you! *Exp Physiol.* 2014;99(4):599-606.
133. LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(7):443-454.
134. Wamsley EJ, Hirota Y, Tucker MA, Smith MR, Antrobus JS. Circadian and ultradian influences on dreaming: A dual rhythm model. *Brain Res Bull.* 2007;71(4):347-354.
135. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics.* 2003;111(2):302-307.
136. Hoppenbrouwers T, Hodgman J, Arakawa K, Geidel SA, Sterman MB. Sleep and waking states in infancy: normative studies. *Sleep.* 1988;11(4):387-401.
137. Feinberg I, Campbell IG. Longitudinal sleep EEG trajectories indicate complex patterns of adolescent brain maturation. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2013;304(4):R296-R303.
138. Ackermann S, Rasch B. Differential Effects of Non-REM and REM Sleep on Memory Consolidation? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(2):430.
139. Taillard J, Micoulaud-Franchi J-A, Philip P. [Effect of chronic sleep deprivation]. *Rev Prat.* 2016;66(6):669-670.
140. Maski KP, Kothare S V. Sleep deprivation and neurobehavioral functioning in children. *Int J Psychophysiol.* 2013;89(2):259-264.
141. Mindell JA, Meltzer LJ. Behavioural sleep disorders in children and adolescents. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(8):722-728.
142. MJ DCSCT. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. *Rochester Am Sleep Disord Assoc.* 1990.
143. Darien I. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. *Am Acad Sleep Med.* 2014.
144. Nunes ML, Bruni O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(6):S26-S35.
145. Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep.* 2000;23(2):243-308.
146. Krystal AD. The changing perspective on chronic insomnia management. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 8:20-25.
147. Cohen AS, Kaube H. Rare nocturnal headaches. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(3):295-299.
148. Ware JC, Morewitz J. Diagnosis and treatment of insomnia and depression. *J Clin Psychiatry.* 1991;52 Suppl:55-61.
149. Owens JA, Mindell JA. Pediatric Insomnia. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(3):555-569.
150. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Snoring and sleep-disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep.* 2004;27(1):87-94.
151. Gibson GJ. Obstructive sleep apnoea syndrome: underestimated and undertreated. *Br Med Bull.* 2005;72(1):49-65.
152. Phillipson EA. Sleep apnea--a major public health problem. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1271-1273.
153. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2034-2041.
154. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep.* 2006;29(9):1203-1209.
155. Flemons WW. Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2002;347(7):498-504.

156. Babiker MOE, Prasad M. Narcolepsy in Children: A Diagnostic and Management Approach. *Pediatr Neurol.* 2015;52(6):557-565.
157. Benca RM. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness: diagnostic considerations, epidemiology, and comorbidities. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 13:5-8.
158. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology.* 2003;60(6):905-909.
159. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain.* 2005;128(Pt 12):2763-2776.
160. Okawa M, Uchiyama M. Circadian rhythm sleep disorders: Characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24 sleep-wake syndrome. *Sleep Med Rev.* 2007;11(6):485-496.
161. Crowley SJ, Acebo C, Carskadon MA. Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Sleep Med.* 2007;8(6):602-612.
162. Mahowald MW, Bornemann MC, Schenck CH. Parasomnias. *Semin Neurol.* 2004;24(3):283-292.
163. Hublin C, Kaprio J. Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. *Sleep Med Rev.* 2003;7(5):413-421.
164. Mahowald MW, Schenck CH. Non-Rapid Eye Movement Sleep Parasomnias. *Neurol Clin.* 2005;23(4):1077-1106.
165. Szelenberger W, Niemcewicz S, Dąbrowska AJ. Sleepwalking and night terrors: Psychopathological and psychophysiological correlates. *Int Rev Psychiatry.* 2005;17(4):263-270.
166. Schredl M, Fricke-Oerckermann L, Mitschke A, Wiater A, Lehmkuhl G. Longitudinal Study of Nightmares in Children: Stability and Effect of Emotional Symptoms. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2009;40(3):439-449.
167. Walters AS, Aldrich MS, Allen R, et al. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord.* 1995;10(5):634-642.
168. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18(2):128-147.
169. Clavdetscher SC, Gugger M, Bassetti CL. Restless legs syndrome: clinical experience with long-term treatment. *Sleep Med.* 2004;5(5):495-500.
170. Garcia-Borreguero D, Odin P, Schwarz C. Restless legs syndrome: an overview of the current understanding and management. *Acta Neurol Scand.* 2004;109(5):303-317.
171. Allen RP, Picchetti D, Hening WA, et al. 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):101-119.
172. Arbuckle R, Abetz L, Durmer JS, et al. Development of the Pediatric Restless Legs Syndrome Severity Scale (P-RLS-SS): a patient-reported outcome measure of pediatric RLS symptoms and impact. *Sleep Med.* 2010;11(9):897-906.
173. Chabli A, Michaud M, Montplaisir J. Periodic Arm Movements in Patients with the Restless Legs Syndrome. *Eur Neurol.* 2000;44(3):133-138.
174. Lee MK, Guilleminault C. Rapid Eye Movement Sleep-related Parasomnias. *Curr Treat Options Neurol.* 2002;4(2):113-120.
175. Haba-Rubio J, Staner L, Krieger J, Macher JP. What is the clinical significance of periodic limb movements during sleep? *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2004;34(6):293-300.
176. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. Are periodic leg movements during sleep (PLMS) responsible for sleep disruption in insomnia patients? *Eur J Neurol.* 2000;7(3):331-336.
177. Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(4):336-342.
178. Efron D, Lycett K SE. Use of sleep medication in children with ADHD. *Sleep Med.* 2014;15(4):472-475.
179. Hodgkins P, Setyawan J, Mitra D, et al. Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. *Eur J Pediatr.* 2013;172(7):895-906.
180. Peasgood T, Bhardwaj A, Biggs K, et al. The impact of ADHD on the health and well-being of ADHD children and their siblings. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* April 2016.
181. Owens J, Gruber R, Brown T, et al. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. *J Atten Disord.* 2013;17(7):550-564.
182. Vélez-Galarraga R, Guillén-Grima F, Crespo-Eguílaz N S-CR. Prevalence of sleep disorders and their relationship with core symptoms of inattention and hyperactivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;Jul(14).

183. Yürümez E, Kılıç BG. Relationship Between Sleep Problems and Quality of Life in Children With ADHD. *J Atten Disord.* 2016;20(1):34-40.
184. Cortese S, Faraone SV, Konofal E LM. Sleep in children with attention - deficit / hyperactivity disorder : meta-analysis of subjective and objective studies . *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(9):894-908.
185. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T. Actigraphy and parental ratings of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Sleep.* 2001;24(3):303-312.
186. Gruber R. Sleep characteristics of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009;18(4):863-876.
187. Bessey M, Richards J, Corkum P. Sleep lab adaptation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and typically developing children. *Sleep Disord.* 2013;2013:698957.
188. Sadeh A, Pergamin L B-HY. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev.* 2006;10(6):381-398.
189. Příhodová I, Paclt I, Kemlink D, Nevšímalová S. Sleep microstructure is not altered in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Physiol Res.* 2012;61(1):125-133.
190. Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, Conurso R, Germanò E, Gervasi G, Siracusano R, Vita G BP. Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med.* 2009;10(10):1132-1138.
191. Grissom EM, Brubaker B, Capdevila OS, Hawley WR, Gozal D. Eye movement during REM sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Neuropsychol.* 2009;34(5):552-559.
192. Kirov R, Brand S. Sleep problems and their effect in ADHD. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(3):287-299.
193. Akinci G, Oztura I, Hiz S, et al. Sleep Structure in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Neurol.* 2015;30(11):1520-1525.
194. Um YH, Jeong JH, Hong SC, Kim TW, Lim HK, Seo HJ HJ. Association between sleep parameters and cognitive function in drug-naïve children with attention-deficit hyperactivity disorder: a polysomnographic study. *Sleep Med.* 2016;21:165-170.
195. Owens J, Gruber R, Brown T, et al. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. *J Atten Disord.* 2013;17(7):550-564.
196. Ferri R, Bruni O, Novelli L, Picchietti MA PD. Time structure of leg movement activity during sleep in attention - deficit/hyperactivity disorder and effects of levodopa. *Sleep Med.* 2013;14(4):359-366.
197. Waldon J, Begum E, Gendron M, et al. Concordance of actigraphy with polysomnography in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res.* May 2016.
198. Moreau V, Rouleau N, Morin CM. Sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder: actigraphic and parental reports. *Behav Sleep Med.* 2014;12(1):69-83.
199. Wiebe S, Carrier J, Frenette S, Gruber R. Sleep and sleepiness in children with attention deficit/hyperactivity disorder and controls. *J Sleep Res.* 2013;22(1):41-49.
200. Mullin BC, Harvey AG, Hinshaw SP. A preliminary study of sleep in adolescents with bipolar disorder, ADHD, and non-patient controls. *Bipolar Disord.* 2011;13(4):425-432.
201. Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep.* 2004;27(2):261-266.
202. Lecendreau M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Siméoni MC. Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* 2000;41(6):803-812.
203. Hansen BH, Skirbekk B, Oerbeck B, Wentzel-Larsen T, Kristensen H. Associations between sleep problems and attentional and behavioral functioning in children with anxiety disorders and ADHD. *Behav Sleep Med.* 2014;12(1):53-68.
204. Hvolby A, Jørgensen J, Bilenberg N. Actigraphic and parental reports of sleep difficulties in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(4):323-329.
205. Yoon SYR, Jain U, Shapiro C. Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: past, present, and future. *Sleep Med Rev.* 2012;16(4):371-388.
206. Mayes SD, Calhoun SL, Bixler EO, et al. ADHD subtypes and comorbid anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder: Differences in sleep problems. *J Psychiatr Psychol.* 2009;34(3):328-337.
207. Chiang H-L, Gau SS-F, Ni H-C, et al. Association between symptoms and subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder and sleep problems/disorders. *J Sleep Res.* 2010;19(4):535-545.

208. Viring A, Lambek R, Thomsen PH, Møller LR, Jennum PJ. Disturbed sleep in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is not a question of psychiatric comorbidity or ADHD presentation. *J Sleep Res.* 2016;25(3):333-340.
209. Gomes AA, Parchão C, Almeida A, Clemente V, Pinto de Azevedo MH. Sleep-wake patterns reported by parents in hyperactive children diagnosed according to ICD-10, as compared to paired controls. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2014;45(5):533-543.
210. Cortese SI, Brown TE, Corkum P, Gruber R, O'Brien LM, Stein M, Weiss M OJ. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(8):784-796.
211. Beebe D. Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(3):649-665.
212. Gruber R, Xi T, Frenette S, Robert M, Vannasinh P, Carrier J. Sleep disturbances in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: a home polysomnography study. *Sleep.* 2009;32(3):343-350.
213. Pesonen A-K, Rääkkönen K, Paavonen EJ, et al. Sleep duration and regularity are associated with behavioral problems in 8-year-old children. *Int J Behav Med.* 2010;17(4):298-305.
214. Gruber R, Michaelsen S, Bergmame L, et al. Short sleep duration is associated with teacher-reported inattention and cognitive problems in healthy school-aged children. *Nat Sci Sleep.* 2012;4:33-40.
215. Picchiatti MA1 PD. Advances in pediatric restless legs syndrome: Iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep Med.* 2010;11(7):643-651.
216. Cortese S, Lecendreux M, Mouren MC KE. ADHD and insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(4):384-385.
217. Gradisar M, Gardner G DH. Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence: a review and meta-analysis of age, region, and sleep. *Sleep Med.* 2011;12(2):110-118.
218. Van der Heijden KB, Smits MG, van Someren EJ, Ridderinkhof KR GW. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(2):233-241.
219. Gruber R, Fontil L, Bergmame L, et al. Contributions of circadian tendencies and behavioral problems to sleep onset problems of children with ADHD. *BMC Psychiatry.* 2012;12:212.
220. Reinblatt SP, Mahone EM, Tanofsky-Kraff M, et al. Pediatric loss of control eating syndrome: Association with attention-deficit/hyperactivity disorder and impulsivity. *Int J Eat Disord.* 2015;48(6):580-588.
221. Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone S V. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2016;173(1):34-43. .
222. Cortese S, Ramos Olazagasti MA, Klein RG, Castellanos FX, Proal E, Mannuzza S. Obesity in men with childhood ADHD: a 33-year controlled, prospective, follow-up study. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1731-8.
223. Aguirre Castaneda RL, Kumar S, Voigt RG, Leibson CL, Barbaresi WJ, Weaver AL, Killian JM KS. Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Sex, and Obesity: A Longitudinal Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(3):352-361.
224. Cortese S, Konofal E, Dalla Bernardina B, Mouren MC LM. Does excessive daytime sleepiness contribute to explaining the association between obesity and ADHD symptoms? *Med Hypotheses.* 2008;70(1):12-16.
225. Hart CN, Larose JG, Fava JL, James BL, Wing RR. The association between time in bed and obesity risk in young adults. *Behav Sleep Med.* 2013;11(5):321-327.
226. Cortese S, Maffei C, Konofal E, Lecendreux M, Comencini E, Angriman M, Vincenzi B, Pajno-Ferrara, Mouren MC DBB. Parent reports of sleep/alertness problems and ADHD symptoms in a sample of obese adolescents. *J Psychosom Res.* 2007;63(6):587-590.
227. Cortese S, Konofal E, Yateman N, Mouren M-C, Lecendreux M. Sleep and alertness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of the literature. *Sleep.* 2006;29(4):504-511.
228. Cortese S, Brown TE, Corkum P, Gruber R, O'Brien LM, Stein M, Weiss M OJ. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(8):784-796.
229. O'Brien LM. The Neurocognitive Effects of Sleep Disruption in Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009;18(4):813-823.
230. Gruber R. ADHD, anxiety and sleep: a window to understanding the interplay between sleep, emotional regulation and attention in children? *Behav Sleep Med.* 2014;12(1):84-87.
231. Owens J, Gruber R, Brown T, et al. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. *J Atten Disord.* 2013;17(7):550-564.

232. Spencer TJ. Toward a New Understanding of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 2009;23(Supplement 1):5-8.
233. Tamm L, Narad ME, Antonini TN, O'Brien KM, Hawk LW, Epstein JN. Reaction Time Variability in ADHD: A Review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):500-508.
234. Gruber R, Sadeh A. Sleep and neurobehavioral functioning in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and no reported breathing problems. *Sleep*. 2004;27(2):267-273.
235. Tsai M-H, Huang Y-S. Attention-deficit/Hyperactivity Disorder and Sleep Disorders in Children. *Med Clin North Am*. 2010;94(3):615-632.
236. Deault LC. A systematic review of parenting in relation to the development of comorbidities and functional impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Psychiatry Hum Dev*. 2010;41(2):168-192.
237. Gardner DM, Gerdes AC. A Review of Peer Relationships and Friendships in Youth With ADHD. *J Atten Disord*. 2015;19(10):844-855.
238. Langberg JM, Dvorsky MR, Becker SP, Molitor SJ. School Maladjustment and External Locus of Control Predict the Daytime Sleepiness of College Students With ADHD. *J Atten Disord*. 2016;20(9):792-801.
239. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of Comorbidity, Functioning, and Service Use for US Children With ADHD, 2007. *Pediatrics*. 2011;127(3):462-470.
240. Lee SS. Review: childhood ADHD increases the risk of nicotine use in adolescence and alcohol use in young adulthood. *Evid Based Ment Health*. 2011;14(3):63-63.
241. Barkley RA, Murphy KR, Kwasnik D. Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 1996;98(6 Pt 1):1089-1095.
242. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, et al. Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development. *Science (80- )*. 2011;333(6048):1456-1458.
243. Colrain IM, Baker FC. Changes in Sleep as a Function of Adolescent Development. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(1):5-21.
244. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999;2(10):861-863.
245. Tamnes CK, Østby Y, Fjell AM, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Walhovd KB. Brain Maturation in Adolescence and Young Adulthood: Regional Age-Related Changes in Cortical Thickness and White Matter Volume and Microstructure. *Cereb Cortex*. 2010;20(3):534-548.
246. Feinberg I, Campbell IG. Sleep EEG changes during adolescence: An index of a fundamental brain reorganization. *Brain Cogn*. 2010;72(1):56-65. doi:10.1016/j.bandc.2009.09.008.
247. Calhoun SL, Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Prevalence of insomnia symptoms in a general population sample of young children and preadolescents: gender effects. *Sleep Med*. 2014;15(1):91-95.
248. Feinberg I, Higgins LM, Khaw WY, Campbell IG. The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2006;291(6):R1724-R1729.
249. Becker SP, Pffiffer LJ, Stein MA, Burns GL, McBurnett K. Sleep habits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive type and associations with comorbid psychopathology symptoms. *Sleep Med*. 2016;21:151-159.
250. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T, Tannock R. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(10):1285-1293.
251. Bauermeister JJ, Shrout PE, Chávez L, et al. ADHD and gender: are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls? *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(8):831-839.
252. Hoeve M, Dubas JS, Eichelsheim VI, van der Laan PH, Smeenk W, Gerris JRM. The Relationship Between Parenting and Delinquency: A Meta-analysis. *J Abnorm Child Psychol*. 2009;37(6):749-775.
253. Dishion TJ, Nelson SE, Bullock BM. Premature adolescent autonomy: parent disengagement and deviant peer process in the amplification of problem behaviour. *J Adolesc*. 2004;27(5):515-530.
254. Walther CAP, Cheong J, Molina BSG, et al. Substance use and delinquency among adolescents with childhood ADHD: The protective role of parenting. *Psychol Addict Behav*. 2012;26(3):585-598.
255. DuPaul GJ, Reid R, Anastopoulos AD, Power TJ. Assessing ADHD symptomatic behaviors and functional impairment in school settings: Impact of student and teacher characteristics. *Sch Psychol Q*. 2014;29(4):409-421.
256. Shochat T, Cohen-Zion M, Tzischinsky O. Functional consequences of inadequate sleep in adolescents: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2014;18(1):75-87.



257. Langberg JM, Dvorsky MR, Marshall S, Evans SW. Clinical implications of daytime sleepiness for the academic performance of middle school-aged adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Sleep Res.* 2013;22(5):542-548.
258. Langberg JM, Dvorsky MR, Becker SP, Molitor SJ. The impact of daytime sleepiness on the school performance of college students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a prospective longitudinal study. *J Sleep Res.* 2014;23(3):320-327.
259. RA B. Comorbid psychiatric disorders in children with ADHD. In: *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*, . 4th edn. Guilford, New York; 2015:140-168.
260. Accardo JA, Marcus CL, Leonard MB, Shults J, Meltzer LJ, Elia J. Associations Between Psychiatric Comorbidities and Sleep Disturbances in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2012;33(2):1.
261. Hansen BH, Skirbekk B, Oerbeck B, Richter J, Kristensen H. Comparison of sleep problems in children with anxiety and attention deficit/hyperactivity disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20(6):321-330.
262. Moreau V, Rouleau N, Morin CM. Sleep of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Actigraphic and Parental Reports. *Behav Sleep Med.* 2014;12(1):69-83.
263. Lycett K, Sciberras E, Mensah FK, Hiscock H. Behavioral sleep problems and internalizing and externalizing comorbidities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(1):31-40.
264. Becker SP, Cusick CN, Sidol CA, Epstein JN, Tamm L. The impact of comorbid mental health symptoms and sex on sleep functioning in children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27(3):353-365.
265. Becker SP, Langberg JM, Evans SW. Sleep problems predict comorbid externalizing behaviors and depression in young adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(8):897-907.
266. Coghill D, Soutullo C, d'Aubuisson C, et al. Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on the patient and family: results from a European survey. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2008;2(1):31.
267. Langberg JM, Dvorsky MR, Molitor SJ, et al. Longitudinal evaluation of the importance of homework assignment completion for the academic performance of middle school students with ADHD. *J Sch Psychol.* 2016;55:27-38.
268. Hvolby A, Jørgensen J, Bilenberg N. Actigraphic and Parental Reports of Sleep Difficulties in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(4):323.
269. G.J. DuPaul, T.J. Power, A.D. Anastopoulos RR. ADHD Rating Scale-IV: Checklists, norms and clinical interpretation. *Guilford Press New York.* 1998.
270. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(7):980-988.
271. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F, et al. [Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime version (K-SADS-PL)]. *Actas Esp Psiquiatr.* 34(1):36-40.
272. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res.* 1996;5(4):251-261.
273. Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep.* 1995;18(4):288-302.
274. Littner M, Kushida CA, Anderson WM, et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep.* 2003;26(3):337-341.
275. Goldberg DP HV. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med.* 1979;9:139-145.
276. Bell CC. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Vol 272.; 1994.
277. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016;47(3):440-458.
278. Tung I, Li JJ, Meza JI, et al. Patterns of Comorbidity Among Girls With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;138(4):e20160430-e20160430.
279. Presentación-Herrero MJ, García-Castellar R, Miranda-Casas A, Siegenthaler-Hierro R, Jara-Jiménez P. [Familial impact of children with the combined subtype of attention deficit hyperactivity disorder: the effects of associated behavioural disorders]. *Rev Neurol.* 42(3):137-143.
280. Montañés M, Bartolomé R, Montañés J PM. Influencia del contexto familiar en las conductas adolescentes. *Ensayos.* 2008;17:391-407.
281. Donenberg G, Baker BL. The impact of young children with externalizing behaviors on their families. *J Abnorm Child Psychol.* 1993;21(2):179-198.

282. Podolski CL, Nigg JT. Parent stress and coping in relation to child ADHD severity and associated child disruptive behavior problems. *J Clin Child Psychol*. 2001;30(4):503-513.
283. Chazan R, Borowski C, Pianca T, Ludwig H, Rohde LA, Polanczyk G. Do Phenotypic Characteristics, Parental Psychopathology, Family Functioning, and Environmental Stressors Have a Role in the Response to Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(3):309-317.
284. Goldstein LH, Harvey EA, Friedman-Weieneth JL, Pierce C, Tellert A, Sippel JC. Examining Subtypes of Behavior Problems among 3-Year-Old Children, Part II: Investigating Differences in Parent Psychopathology, Couple Conflict, and Other Family Stressors. *J Abnorm Child Psychol*. 2007;35(1):111-123.
285. Chronis AM, Jones HA, Raggi VL. Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(4):486-502.
286. Margari F, Craig F, Petruzzelli MG, Lamanna A, Matera E, Margari L. Parents psychopathology of children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Res Dev Disabil*. 2013;34(3):1036-1043.
287. Heijden KB, Smits MG, Gunning WB. Sleep hygiene and actigraphically evaluated sleep characteristics in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Sleep Res*. 2006;15(1):55-62.
288. Owens J, Sangal RB, Sutton VK, Bakken R, Allen AJ, Kelsey D. Subjective and objective measures of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med*. 2009;10(4):446-456.
289. Gruber R, Sadeh A, Raviv A. Instability of sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(4):495-501.
290. Yoon SYR, Jain U, Shapiro C. Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: past, present, and future. *Sleep Med Rev*. 2012;16(4):371-388.
291. Choi J, Yoon I-Y, Kim H-W, Chung S, Yoo HJ. Differences between objective and subjective sleep measures in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(6):589-595.
292. Konofal E, Lecendreau M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med*. 2010;11(7):652-658.
293. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007;30(4):519-529.
294. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*. 2003;26(3):342-392.
295. Bruyneel M, Sanida C, Art G, et al. Sleep efficiency during sleep studies: results of a prospective study comparing home-based and in-hospital polysomnography. *J Sleep Res*. 2011;20(1pt2):201-206.
296. Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. 2015;7(1):1-18.
297. De Crescenzo F, Licchelli S, Ciabattini M, et al. The use of actigraphy in the monitoring of sleep and activity in ADHD: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;26:9-20.
298. Gruber R, Sadeh A, Raviv A. Instability of sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(4):495-501.
299. Wiggs L, Montgomery P, Stores G. Actigraphic and parent reports of sleep patterns and sleep disorders in children with subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Sleep*. 2005;28(11):1437-1445.
300. Crabtree VM, Ivanenko A, Gozal D. Clinical and Parental Assessment of Sleep in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Referred to a Pediatric Sleep Medicine Center. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42(9):807-813.
301. Gruber R, Sadeh A. Sleep and neurobehavioral functioning in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and no reported breathing problems. *Sleep*. 2004;27(2):267-273.
302. Ring A, Stein D, Barak Y, et al. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study with healthy siblings. *J Learn Disabil*. 1998;31(6):572-578.
303. Bhargava S, Sethi S. Sleep disorders in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Indian J Psychiatry*. 2005;47(2):113.
304. O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, et al. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2003;111(3):554-563.
305. Owens JA, Maxim R, Nobile C, McGuinn M, Msall M. Parental and self-report of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(6):549-555.
306. LeBourgeois MK, Avis K, Mixon M, Olmi J, Harsh J. Snoring, sleep quality, and sleepiness across attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes. *Sleep*. 2004;27(3):520-525.

307. Mick E, Biederman J, Jetton J, Faraone S V. Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10(3):223-231.
308. Stein D, Pat-Horenczyk R, Blank S, Dagan Y, Barak Y, Gumpel TP. Sleep Disturbances in Adolescents with Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Learn Disabil*. 2002;35(3):268-275.
309. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T. Actigraphy and parental ratings of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Sleep*. 2001;24(3):303-312.
310. Noble GS, O'Laughlin L, Brubaker B. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disturbances: consideration of parental influence. *Behav Sleep Med*. 2011;10(1):41-53.
311. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-499.
312. Engelhardt CR, Mazurek MO, Sohl K. Media use and sleep among boys with autism spectrum disorder, ADHD, or typical development. *Pediatrics*. 2013;132(6):1081-1089.
313. Goraya JS, Cruz M, Valencia I, et al. Sleep study abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*. 2009;40(1):42-46.
314. Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, et al. Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med*. 2009;10(10):1132-1138.
315. Kirov R, Kinkelbur J, Banaschewski T, Rothenberger A. Sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, tic disorder, and comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(6):561-570.
316. Mayes SD, Calhoun SL, Bixler EO, et al. ADHD subtypes and comorbid anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder: differences in sleep problems. *J Pediatr Psychol*. 2009;34(3):328-337.
317. Peralta GP, Forns J, García de la Hera M, et al. Sleeping, TV, Cognitively Stimulating Activities, Physical Activity, and ADHD Symptom Incidence in Children. *J Dev Behav Pediatr*. 2017;39(3):1.
318. Touchette E, Petit D, Séguin JR, Boivin M, Tremblay RE, Montplaisir JY. Associations between sleep duration patterns and behavioral/cognitive functioning at school entry. *Sleep*. 2007;30(9):1213-1219.
319. Lehto JE, Uusitalo-Malmivaara L. Sleep-related factors: associations with poor attention and depressive symptoms. *Child Care Health Dev*. 2014;40(3):419-425.
320. Turnbull K, Reid GJ, Morton JB. Behavioral Sleep Problems and their Potential Impact on Developing Executive Function in Children. *Sleep*. 2013;36(7):1077-1084.
321. Masalán MP, Sequeira J OM. Sleep habits in pediatrics. Education and behavioral approach programs. *Rev Chil Pediatr*. 2013;84(5):554-564.
322. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(8):1065-1079.
323. Alfano CA, Ginsburg GS, Kingery JN. Sleep-related problems among children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(2):224-232.
324. Alfano CA, Zakem AH, Costa NM, Taylor LK, Weems CF. Sleep problems and their relation to cognitive factors, anxiety, and depressive symptoms in children and adolescents. *Depress Anxiety*. 2009;26(6):503-512.
325. Dodge KA, Pettit GS, Bates JE. Socialization mediators of the relation between socioeconomic status and child conduct problems. *Child Dev*. 1994;65(2 Spec No):649-665.
326. Erath, S. A. and Tu KM. The parenting context of children's sleep. *M El-Sheikh Sleep Dev Fam Sociocult Considerations Oxford Univ Press*. 2011:29-47.
327. Evans GW. The Environment of Childhood Poverty. *Am Psychol*. 2004;59(2):77-92.
328. Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *J Sleep Res*. 2008;17(2):197-206.
329. Souders MC, Mason TBA, Valladares O, et al. Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep*. 2009;32(12):1566-1578.
330. Sivertsen B, Posserud M-B, Gillberg C, Lundervold AJ, Hysing M. Sleep problems in children with autism spectrum problems: a longitudinal population-based study. *Autism*. 2012;16(2):139-150.
331. Lam P, Hiscock H, Wake M. Outcomes of infant sleep problems: a longitudinal study of sleep, behavior, and maternal well-being. *Pediatrics*. 2003;111(3):e203-7.
332. Shang C-Y, Gau SS-F, Soong W-T. Association between childhood sleep problems and perinatal factors, parental mental distress and behavioral problems. *J Sleep Res*. 2006;15(1):63-73.



333. Meltzer LJ. Brief Report: Sleep in Parents of Children with Autism Spectrum Disorders. *J Pediatr Psychol*. 2007;33(4):380-386.
334. Hauck YL, Hall WA, Dhaliwal SS, Bennett E, Wells G. The effectiveness of an early parenting intervention for mothers with infants with sleep and settling concerns: a prospective non-equivalent before-after design. *J Clin Nurs*. 2012;21(1-2):52-62.
335. Hiscock H, Bayer JK, Hampton A, Ukoumunne OC, Wake M. Long-term Mother and Child Mental Health Effects of a Population-Based Infant Sleep Intervention: Cluster-Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics*. 2008;122(3):e621-e627.
336. Mindell JA, Telofski LS, Wiegand B, Kurtz ES. A nightly bedtime routine: impact on sleep in young children and maternal mood. *Sleep*. 2009;32(5):599-606.
337. Muthusamy A, Gajendran R, Ponnann S, Thangavel D, Rangan V. A Study on the Impact of Hyperhidrosis on the Quality of Life among College Students. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6):CC08-CC10.
338. Kohler MJ, Thormaehlen S, Kennedy JD, et al. Differences in the association between obesity and obstructive sleep apnea among children and adolescents. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):506-511.
339. Yurumez E, Klic B. Relationship Between Sleep Problems and Quality of Life in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2016;20(1):34-40.
340. Ivanenko A, Crabtree VM, Obrien LM, Gozal D. Sleep complaints and psychiatric symptoms in children evaluated at a pediatric mental health clinic. *J Clin Sleep Med*. 2006;2(1):42-48.
341. Virring A, Lambek R, Jennum PJ, Møller LR, Thomsen PH. Sleep Problems and Daily Functioning in Children With ADHD: An Investigation of the Role of Impairment, ADHD Presentations, and Psychiatric Comorbidity. *J Atten Disord*. 2017;21(9):731-740.
342. Becker SP, Piffner LJ, Stein MA, Burns GL, McBurnett K. Sleep habits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive type and associations with comorbid psychopathology symptoms. *Sleep Med*. 2016;21:151-159.
343. Ghosh D, Rajan P V., Das D, Datta P, Rothner AD, Erenberg G. Sleep Disorders in Children With Tourette Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2014;51(1):31-35.
344. Hernández Gómez A. Trastornos del sueño y su influencia en la conducta. *Medwave*. 2006;6(2).
345. Lycett K, Mensah FK, Hiscock H, Sciberras E. A prospective study of sleep problems in children with ADHD. *Sleep Med*. 2014;15(11):1354-1361.
346. Hvolby A, Jørgensen J, Bilenberg N. Parental rating of sleep in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(7):429-438.
347. Becker SP, Langberg JM, Evans SW. Sleep problems predict comorbid externalizing behaviors and depression in young adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(8):897-907.
348. Koriakin TA, Mahone EM, Jacobson LA. Sleep Difficulties are Associated with Parent Report of Sluggish Cognitive Tempo. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36(9):717-723.
349. Cortese S, Faraone SV, Konofal E LM. Sleep in children with attention - deficit / hyperactivity disorder : meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(9):894-908.
350. J O. A clinical overview of sleep and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18:92-102.
351. Bullock GL, Schall U. Dyssomnia in children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder: a critical review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39(5):373-377.
352. Sciberras E, Song JC, Mulraney M, Schuster T, Hiscock H. Sleep problems in children with attention-deficit hyperactivity disorder: associations with parenting style and sleep hygiene. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(9):1129-1139.
353. Sciberras E, Mulraney M, Heussler H, et al. Does a brief, behavioural intervention, delivered by paediatricians or psychologists improve sleep problems for children with ADHD? Protocol for a cluster-randomised, translational trial. *BMJ Open*. 2017;7(4):e014158.
354. Adams LA, Rickert VI. Reducing bedtime tantrums: comparison between positive routines and graduated extinction. *Pediatrics*. 1989;84(5):756-761.
355. Galbraith L, Hewitt KE. Behavioural treatment for sleep disturbance. *Health Visit*. 1993;66(5):169-171.
356. Anastopoulos AD, Guevremont DC, Shelton TL, DuPaul GJ. Parenting stress among families of children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 1992;20(5):503-520.
357. Hiscock H, Wake M. Randomised controlled trial of behavioural infant sleep intervention to improve infant sleep and maternal mood. *BMJ*. 2002;324(7345):1062-1065.

358. Bell BG, Belsky J. Parents, parenting, and children's sleep problems: Exploring reciprocal effects. *Br J Dev Psychol.* 2008;26(4):579-593.
359. Scott N, Blair PS, Emond AM, et al. Sleep patterns in children with ADHD: a population-based cohort study from birth to 11 years. *J Sleep Res.* 2013;22(2):121-128.
360. Thunström M. Severe sleep problems in infancy associated with subsequent development of attention-deficit/hyperactivity disorder at 5.5 years of age. *Acta Paediatr.* 2002;91(5):584-592.
361. Lycett K, Mensah FK, Hiscock H, Sciberras E. A prospective study of sleep problems in children with ADHD. *Sleep Med.* 2014;15(11):1354-1361.
362. Kalus S, Kneib T, Steiger A, Holsboer F, Yassouridis A. A new strategy to analyze possible association structures between dynamic nocturnal hormone activities and sleep alterations in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(4):R1216-27.
363. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2012;8(1):49-76..
364. Helps SK, Broyd SJ, James CJ, Karl A, Chen W, Sonuga-Barke EJS. Altered spontaneous low frequency brain activity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Brain Res.* 2010;1322:134-143.
365. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(3):279-296.
366. Mulas F, Capilla A, Fernández S, et al. Shifting-Related Brain Magnetic Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2006;59(4):373-379.
367. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, et al. Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2008;63(3):332-337.
368. Fair DA, Posner J, Nagel BJ, et al. Atypical Default Network Connectivity in Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2010;68(12):1084-1091.
369. De Havas JA, Parimal S, Soon CS, Chee MWL. Sleep deprivation reduces default mode network connectivity and anti-correlation during rest and task performance. *Neuroimage.* 2012;59(2):1745-1751.
370. Gujar N, Yoo S-S, Hu P, Walker MP. The Unrested Resting Brain: Sleep Deprivation Alters Activity within the Default-mode Network. *J Cogn Neurosci.* 2010;22(8):1637-1648.
371. Short MA, Gradisar M, Lack LC, Wright HR. The impact of sleep on adolescent depressed mood, alertness and academic performance. *J Adolesc.* 2013;36(6):1025-1033.
372. Muro A, Gomà-i-Freixanet M, Adan A. Circadian typology and sensation seeking in adolescents. *Chronobiol Int.* 2012;29(10):1376-1382.
373. Susman EJ, Dockray S, Schiefelbein VL, Herwehe S, Heaton JA, Dorn LD. Morningness/eveningness, morning-to-afternoon cortisol ratio, and antisocial behavior problems during puberty. *Dev Psychol.* 2007;43(4):811-822.