

**Efectos del tratamiento farmacológico estimulante en pacientes con TDAH.
Influencia sobre el sueño y síntomas nucleares**

Miriam Sanabra González

<http://hdl.handle.net/10803/671855>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL

Título	Efectos de tratamiento farmacológico estimulante en pacientes con TDAH. Influencia sobre el sueño y síntomas nucleares.
Realizada por	Miriam Sanabra González
en el Centro	Facultad de Psicología, Ciencias de la Educación y del Deporte Blanquerna
y en el Departamento	Psicología
Dirigida por	Dr. Jose Ángel Díez y Dra. Antonia María Gómez Hinojosa

Financiamiento:

Este trabajo fue financiado por:



Ministerio de Economía y Competitividad.
Instituto de Salud Carlos III. Ayudas a Proyectos de Investigación (PI11/2009) España.

Fundación
BancoSabadell



Fundación Banco Sabadell.
Convocatoria Ayudas Predoctorales.
Ayudas a la Investigación 2019.

Lo escrito sin esfuerzo es generalmente leído sin placer
Samuel Johnson

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible este trabajo, tanto a nivel personal como a nivel profesional.

En primer lugar, mostrar agradecimiento a mis directores de Tesis, Dr. Jose Ángel Alda y Dra. Tary Gómez-Hinojosa. A ti Jose Ángel, por haberme iniciado en el mundo de la investigación, por acogerme en el Hospital, por la absoluta confianza, compromiso y apoyo incondicional recibido desde el primer día. A ti Tary, por haberme animado a seguir, por la confianza depositada en mí y por ser una referente a seguir.

En segundo lugar, a todos los pacientes que han hecho posible este estudio y han sido los verdaderos protagonistas. Al Hospital Sant Joan de Déu, en concreto la unidad de TDAH, que ayudaron a realizar el reclutamiento de los pacientes. Gracias Valeria y Trinitat Cambras por vuestro tiempo y por vuestras ganas para tirar adelante este estudio. Gracias Daniel Cuadras por los análisis, sin ti tampoco hubiera sido posible.

Quisiera también agradecer a las siguientes instituciones que financiaron el proyecto: la Fundación Banco Sabadell y al Instituto de Carlos III.

A mis padres: Jordi y Cristina por ser mis referentes, por haberme enseñado el valor del esfuerzo, la perseverancia y la constancia, por enseñarme a luchar hasta conseguir todos mis sueños, siempre a mi lado. Al resto de mi familia: mi hermano David, mi tío Joan y mis abuelos que sé que hubieran estado orgullosos de mí. A mis suegros y mis cuñados: Montse, Joan, Ana y Pau por su apoyo y cariño estos años.

A Carlota Alcover por haberme guiado todos estos años de trabajo y esfuerzo y por poder compartir este camino juntas. Al resto de personas que me han acompañado todos estos años: Elena, Helen, Ari, Marina, Andrea, Alex, Marta y Denis por los ánimos recibidos.

Por último, a mi pareja Jordi, por su apoyo incondicional, por creer en mí, porque la tranquilidad y la paz transmitida todos estos años han hecho de este camino, un camino más fácil.

Contribución específica de Miriam Sanabra González

Nombre de la doctoranda: Miriam Sanabra González

Título: Efectos del tratamiento farmacológico estimulante en pacientes con TDAH. Influencia sobre el sueño y síntomas nucleares.

Director/es: Dr. Jose Ángel Alda Díez y Dra. Tary Gómez Hinojosa

El formato de la tesis se presenta por compendio de 3 artículos publicados en revistas científicas nacionales e internacionales. La doctoranda ha realizado la presente tesis doctoral (trabajo de campo, análisis y redacción de la tesis) en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, en la Unidad de TDAH. El contenido del trabajo se divide en tres partes: la primera parte engloba el marco teórico, objetivos e hipótesis y método y la segunda parte incluye los artículos que forman parte de la tesis doctoral:

- 1) Sanabra, M., Gómez-Hinojosa, T., Alcover, C., Sans, O., & Alda, J.A (2020). Effects of Stimulant treatment on sleep in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Sleep and Biological Rhythms*. 19:69-77. Doi: 10.1007/s41105-020-00289-3. La doctoranda ha realizado el trabajo de campo la selección de los datos a estudiar, parte de los análisis y la redacción del artículo.
- 2) Sanabra, M., Gómez-Hinojosa, T., & Alda, J.A (2020). Efectos del tratamiento farmacológico estimulante sobre los patrones de actividad circadiana en niños con TDAH. *Rev Neurol*. 71(12): 438-446. doi: 10.33588/rn.7112.2020351. La doctoranda ha realizado el trabajo de campo, la selección de los datos a estudiar, parte de los análisis y la redacción del artículo.
- 3) Sanabra, M., Gómez-Hinojosa, T., Grau, N & Alda, J.A (2020). Deficient emotional self-regulation (DESR), pharmacological treatment and sleep: the impact on ADHD. *Journal of Attention Disorders* (x). doi: 10.1177/1087054720986242. La doctoranda ha realizado el trabajo de campo, la selección de los datos a estudiar, los análisis y la redacción del artículo.

La última parte del estudio incluye la discusión, las conclusiones generales, las limitaciones y las futuras líneas de investigación de la presente tesis doctoral.

Índice

Financiación	1
Agradecimientos	3
Contribución específica	4
1. Introducción	10
1.1- Definición TDAH y antecedentes históricos	11
1.2- Etiología, prevalencia y pronóstico	14
1.2-1. Etiología	14
1.2-2. Prevalencia	16
1.2-3. Pronóstico	17
1.3- TDAH y comorbilidades	17
1.4- Tratamiento TDAH	20
1.4-1. Tratamiento farmacológico	20
1.4-2. Metilfenidato	21
1.4-3. Efectos secundarios	23
1.5- TDAH y alteraciones del sueño	24
1.5-1. Influencia del tratamiento farmacológico	25
1.6- Desregulación emocional	27
2. Objetivos e hipótesis	29
2.1- Objetivos	30
2.2- Hipótesis	31
3.Método	32
3.1- Participantes	33
3.2- Criterios de inclusión y exclusión	34
3.3- Instrumentos	35
3.3.1- Evaluación y diagnóstico TDAH y comorbilidades	35
3.3.2- Evaluación desregulación emocional	37
3.3.3- Evaluación sueño	38
3.3.4- Evaluación actividad circadiana	40
3.4- Procedimiento y ética	42

4.Resultados: Artículos	46
4.1- Effects of Stimulant treatment on sleep in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	48
4.2- Efectos del tratamiento farmacológico estimulante sobre los patrones de actividad circadiana en niños con TDAH.	69
4.3- Deficient emotional self-regulation (DESR), pharmacological treatment and sleep: the impact on ADHD.	92
5.Discusión	113
6.Conclusiones	121
7.Limitaciones y puntos fuertes	124
8.Referencias bibliográficas	127
9.Anexos	140
A. Otras publicaciones	141
A.1- Miriam.S & Alda, J.A (2020). <i>Coronavirus y adolescentes: consejos para gestionar el confinamiento</i> . FAROS Sant Joan de Déu.	141
B. Comunicaciones en congresos científicos	145
B1. Comunicación 1. Póster	145
B.2. Comunicación 2. Póster	147
B.3. Comunicación 3. Póster	149
C. Certificados CEIC	151

Índice tablas y figuras

Número	Título de la tabla	
Tabla 1	Historia TDAH	13
Tabla 2	Trastornos comórbidos y su prevalencia en el TDAH	19
Tabla 3	Definición de las variables circadianas calculadas para caracterizar la actividad motora	41

Número	Título de la figura	
Figura 1	Perfil farmacocinético de las diferentes posologías de metilfenidato	23

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1- Definición TDAH y antecedentes históricos

El trastorno por déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes de la infancia. Juntamente con otros trastornos como: la discapacidad intelectual, trastornos de comunicación, trastorno del espectro autista, trastorno del aprendizaje, trastornos motores y otros trastornos del desarrollo conforman las 7 categorías incluidas en los trastornos de neurodesarrollo del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ª edición (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013). Los síntomas principales del TDAH, según (DSM-5; APA, 2013) son:

- La inatención: dificultades para mantener la atención durante períodos determinados o para prestar atención a los detalles, cometer errores por descuido, dificultades o evitación a la hora de realizar tareas complejas, dificultades para organizarse y para planificar. Pérdida de cosas y sensación de que no escucha cuando se le habla directamente. Generalmente los síntomas de inatención suelen hacerse más aparentes hacia los 9 años.
- La hiperactividad: excesiva actividad motora, aunque sea sin propósito, como si estuviera “activado por un motor”, correr o trepar de forma excesiva, propensión a sufrir accidentes, problemas de disciplina, hablar o hacer ruido en exceso.
- La impulsividad: falta de control o dificultades para inhibir una conducta, responder antes de haber acabado la pregunta o interrupción en conversaciones, no pensar en las consecuencias, dificultades para esperar su turno.

Estos síntomas, son los llamados síntomas nucleares, tienen lugar antes de los 12 años de edad y se presentan de forma persistente y atípica para el nivel de desarrollo del paciente, teniendo un gran impacto en todas las áreas del funcionamiento del niño/a (cognitivo, académico, familiar, conductual y social) (Cohen-Zion y Ancoli-Israel, 2004; Hvolby, Jorgensen y Bilenberg, 2011; Hidalgo-Vicario y Sánchez-Santos, 2014). En función de cómo se manifiestan los síntomas se identifican 3 subtipos:

-Presentación con predominio inatento: prevalece la conducta de inatención por encima de las demás. Lo encontramos más frecuentemente en chicas y puede ser más difícil identificarlo.

-Presentación con predominio hiperactivo-impulsivo: prevalece la conducta hiperactiva-impulsiva siendo el subtipo menos frecuente en la práctica clínica.

-Presentación con predominio combinado: reúne características de los dos anteriores y es el subtipo más diagnosticado.

El diagnóstico de TDAH es exclusivamente clínico obteniendo información mediante una entrevista a los familiares, observación directa al paciente, información del colegio y cuestionarios cumplimentados por dos o más fuentes de información (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2018).

Es un trastorno que se inicia en la infancia, pero se estima que un 80% de los casos se mantienen en la adolescencia y entre el 30-65% durante la edad adulta (Portela, et al., 2016). Es crónico, aunque en función de la edad del paciente, las demandas del ambiente y la implicación de la familia prevalecerán unos síntomas sobre otros.

Conocemos la existencia de este trastorno desde hace al menos 2 siglos. Su evolución ha sido constante, con diferentes denominaciones, pero la sintomatología ha sido parecida a lo largo de toda su historia. Encontramos sus inicios en el año 1789, cuando Crichton

describía los síntomas de lo que hoy conocemos como TDAH presentación inatenta, hasta 2013, cuando apareció el DSM-5 y la actual definición de TDAH. Se distinguen 3 períodos principales los cuales se muestran a continuación:

Tabla 1

Historia TDAH

Primer período (1798-1914): orígenes		
1798	Alexander Crichton	Dificultades para mantener la atención
1895	Heinrich Hoffman	El niño hiperactivo
1896	Bourneville	“El niño inestable”
1902	George Still	“Defectos en el control moral”
1905	Boncour	Inestabilidad motriz y psíquica
1914	Heuyer	Trastorno de conducta relacionado con el ambiente
Segundo período (1915-1936): Búsqueda de la etiología		
1922	Hohmann	Encefalitis letárgica o “trastorno de la conducta postencefálica”
1932	Kramer y Pollnow	Síndrome hiperkinético de la infancia
1934	Kahn y Cohen	Lesión tronco encefálico
Tercer período (1937-1965): del daño cerebral mínimo al TDAH		
1937	Bradley	Descubre efectos positivos del tratamiento con bencedrina
1941	Straus 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 (tipo combinado)
2004	DSM-IV-R	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (con predominio de déficit de atención o con predominio hiperactivo-impulsivo)

Tabla 1*Historia TDAH*

 Tercer período (1937-1965): del daño cerebral mínimo al TDAH

2013	DSM-5	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (con predominio de déficit de atención, con predominio hiperactivo-impulsivo, con predominio combinado). Cambian algunos criterios diagnósticos.
------	-------	---

Nota. La reproducción de la tabla respeta el derecho a copyright. Aparece en: Mardomingo MJ. (2015). Tratado de Psiquiatría del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos; 579-630

1.2- Etiología, prevalencia y pronóstico**1.2.1- Etiología**

En la actualidad, se desconoce la fisiopatología y el proceso específico exacto que da lugar al TDAH, existiendo diversas teorías explicativas o modelos para justificar sus déficits y los síntomas asociados al TDAH. Lo que sí parece estar claro es que obedece a un origen multifactorial, resultado de la interrelación entre componentes neurobiológicos, genéticos y ambientales. Se describen a continuación:

- **Factores neurobiológicos:** Estudios realizados con neuroimagen sugieren anomalías en la red neuronal, incluidas las redes fronto-estriatales, fronto-parieto-temporales, fronto-cerebelosas e incluso fronto-límbicas, una reducción en los ganglios basales (Greven, et al. 2015) y disfunciones en el córtex prefrontal (Rubia, Alergia y Brinson, 2014). El TDAH se caracteriza por un retraso en la maduración estructural del cerebro, observando que el volumen total del cerebro de un niño con TDAH es un 3,4% menor que el de un niño sin TDAH (Castellanos y Acosta., 2004), mostrando una reducción más prominente en regiones prefrontales, en la corteza cingular anterior y posterior y cerebelo.

- **Factores genéticos:** el TDAH es un trastorno con una alta heredabilidad de aproximadamente entre el 74-76% (Thapar, et al., 2007; Faraone y Larsson, 2019). Se han identificado varios genes implicados en su etiología (Fernandes, Piñon y Vázquez-Justo, 2017) principalmente aquellos que codifican sustancias bioactivas de los sistemas dopaminérgicos (Franke et al., 2009):
 - **Sistema dopaminérgico:** gen receptor dopamínico de tipo D4 (DRD4), gen del transportador de Dopamina (DAT1), gen receptor D5 (DRD5) y gen que codifica la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) (Malhotra, et al., 2002; Monuteaux, et al., 2009).
 - **Sistema noradrenérgico:** gen que codifica el transportador de noradrenalina (NA), gen del receptor noradrenérgico α 2A (ADRA2A), gen del receptor noradrenérgico α 2C (ADRAC) y el gen de la DA β -hidroxilasa (DBH) (Cho, et al., 2008; Kwon y Lim., 2013).
 - **Sistema serotoninérgico:** el gen que codifica el transportador 5 de serotonina (5-HTT), los genes que codifican los receptores 5-HT1B Y 5HT24 y el gen del enzima triptófano hidroxilasa (Mick y Faraone 2008; Brookes, et al 2016).
- **Factores ambientales:** Los factores ambientales pueden empeorar los síntomas propios del TDAH, pero ninguno de los siguientes factores es una causa única para producir el trastorno. Las que más se han estudiado son: exposiciones intrauterinas (tabaco, alcohol, toxinas ambientales, sustancias tóxicas), complicaciones en el embarazo y parto, prematuridad y bajo peso al nacer (un peso inferior a 2.500 gramos se considera un factor de riesgo para desarrollar problemas neurocognitivos; Shenkin, Starr y Deary, 2014). El estrés materno durante el embarazo, antecedentes de trastornos psiquiátricos en los padres

(Minde, et al., 2003), condiciones desfavorables en el ambiente (malnutrición, problemas económicos) o incluso la dieta (Ríos, et al., 2017) también se consideran un factor de riesgo.

Ninguno de los factores de riesgos nombrados anteriormente es suficiente para causar este trastorno, sino que se produce como consecuencia de múltiples factores de riesgo (Scassellati, et al., 2012).

1.2.2- Prevalencia

El TDAH actualmente se considera uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes en la infancia, aun así, las tasas de prevalencia son muy dispares debido a la variabilidad a la hora de hacer el diagnóstico y la metodología empleada. Se establece una prevalencia a nivel mundial del 7,2 % (Thomas, et al., 2015) y del 6,8% en España (Catalá-López et al., 2012), siendo el segundo país del mundo con mayor número de casos de TDAH diagnosticados, después de EE.UU (Guerrero, 2016). Afecta a un porcentaje más alto niños que niñas, con rangos entre 2,5:1 a 5,6:1 (Criado et al., 2003). Los niños generalmente presentan una prevalencia más alta del subtipo hiperactivo-impulsivo o combinado mientras que las niñas del subtipo inatento y por lo tanto, se perciben como menos problemáticas (Mowlem et al., 2019). Estas diferencias en cuanto al sexo se pueden deber precisamente a este factor, las presentaciones hiperactivo-impulsivo y combinadas son más frecuentes en varones y suelen ir asociadas a otras patologías del tipo conductual con síntomas externalizantes, y, por lo tanto, se acude más a los servicios de salud mental (Rodríguez y Barrau, 2012). El perfil de las chicas es diferente, predominando la presentación inatenta y menor relevancia en lo conductual con tendencia

a internalizar los síntomas, con lo que tienden a pasar más desapercibidas, pero en cambio presentan más trastornos de ansiedad (Rucklidge y Tannock, 2001).

1.2.3- Pronóstico

Los niños y adolescentes con TDAH tienen algunos síntomas o manifestaciones comunes, pero sin embargo la variabilidad de presentación es muy amplia. Los factores que tendrán más influencia sobre el pronóstico serán: la edad de detección, el diagnóstico establecido y la gravedad de éste, y la intervención. Cuanto antes se identifique el trastorno y cuanto antes se intervenga, mejor será el pronóstico. Existen una serie de factores protectores que deberán potenciarse para obtener un mejor pronóstico (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes [GPC], 2010):

1. Comunicación familiar, implicación de la familia en el tratamiento, buen ambiente familiar y establecimiento de límites
2. Potenciación de aspectos relacionados con la resiliencia (autoestima adecuada, control interno bien establecido, perseverancia, establecimiento de metas)
3. Permanencia en el sistema educativo
4. Proyecto de vida elaborado

1.3- TDAH y comorbilidades

El TDAH es un trastorno que puede presentarse con o sin comorbilidades psiquiátricas asociadas. Entendemos como comorbilidad, la presentación simultánea de dos o más condiciones nosológicas simultáneas (Hervás y Durán, 2014). Entre el 40-80% de los

casos el TDAH se presenta acompañado de otro trastorno (Cuffe, et al.,2015), complicando el diagnóstico, la evolución y la respuesta al tratamiento. Además, la comorbilidad muchas veces es múltiple, presentando en un 16% de los casos dos trastornos comórbidos y en un 18% tres o más. (Larson, et al., 2011). Algunos de los trastornos más comunes asociados al TDAH aparecen en la Tabla 2:

Tabla 2*Trastornos comórbidos y su prevalencia en el TDAH*

Comorbilidades	Porcentaje
Trastorno negativista desafiante (TND)	45-84% (Nock, et al., 2007).
Trastornos de ansiedad (angustia, Trastorno obsesivo compulsivo (TOC), ansiedad generalizada, ansiedad por separación)	25-50% (Barkley, 2006; Xia, Shen y Zhang, 2015).
Trastorno depresivo (depresión mayor, distimia)	6-38% (Yoshimasu, Barbaresi, Colligan, et al., 2012)
Trastornos de aprendizaje	19-26 % (Pham y Riviere 2015). Entre el 8 y el 39% trastornos de lectura y del 12-30% de cálculo (Barkley, 2006) 10,9% (Barkley, 2006)
Trastorno por tics o Tourete	60-80% (Robertson, Eapen y Cavanna, 2009; Freeman, et al., 2000)
Trastorno del sueño	30-60% (Barkley, 2006)
Trastorno por abuso de substancias	En la adolescencia el riesgo es 2-5 veces mayor que en controles normales (MTA Cooperative Group, 1999)
Trastorno del Espectro Autista	40-60% (Hazel,2007)
Trastornos del desarrollo del habla	35% (Barkley,2006)

Nota. La reproducción de la tabla respeta el derecho a copyright. Aparece en: Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes (2010). *Guía de práctica clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes*. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

1.4- TDAH y tratamiento

El tratamiento más recomendado en el TDAH se denomina tratamiento multimodal, incluyendo tratamiento psicológico, psicopedagógico y farmacológico (GPC, 2017). El tratamiento psicológico incluye terapias cognitivo-conductuales, entrenamiento en habilidades sociales e intervención familiar; el tratamiento psicopedagógico se centra en intervenir en los procesos escolares permitiendo al alumno/a con TDAH generar un aprendizaje del modo más eficaz posible. Por último, el tratamiento farmacológico está dirigido principalmente a aliviar los síntomas nucleares.

1.4.1- Tratamiento farmacológico

Según la Academia Americana de Pediatría (AAP) el tratamiento farmacológico constituye el tratamiento de elección en niños y adolescentes con TDAH moderado y grave, aumentando su uso durante las últimas décadas y con una respuesta favorable en el 70-80% de los pacientes. Como hemos visto anteriormente, los niños con TDAH tienen déficits en dos importantes neurotransmisores: dopamina y noradrenalina. La medicación actúa sobre estos receptores, mejorando y potenciando los niveles de atención y autocontrol, mejora la inhibición de impulsos y aumenta la motivación del niño.

Los enfoques actuales de tratamiento farmacológico para el TDAH comprenden psicoestimulantes (metilfenidato y anfetaminas), no estimulantes (atomoxetina, clonidina y guanfacina) (Clavenna y Bonati, 2017). Estos últimos, a diferencia de los primeros tienen la peculiaridad de que son efectivos para los síntomas de ansiedad comórbidos, además de los del TDAH (Polaino, et al., 2017).

En la actualidad, los psicoestimulantes son el tratamiento de primera línea para el TDAH, siendo el metilfenidato el fármaco de primera elección para el tratamiento del TDAH (NICE,2018), aunque su utilización varíe ampliamente de un país a otro.

1.4.2- Metilfenidato:

Su descubrimiento se remonta al 1937, donde Charles Bradley y sus colegas descubrieron que después de administrar medicamentos psicotrópicos (benzedrina) a niños con hiperactividad, éstos mejoraban su conducta (obedecían más), mejoraban su desempeño académico y reducían su actividad (Sauceda y Maldonado, 2005). No fue hasta finales de los años 50 que se comercializó por primera vez el hidrocloreto de Metilfenidato (MPH).

El metilfenidato es un derivado de la piperidina y su estructura química es muy parecida a las anfetaminas. Los efectos que genera consisten en aumentar la disponibilidad de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en el espacio intersináptico bloqueando el transportador y así la recaptación de DA y NA (Loro-López et al., 2009). Como consecuencia, se produce una elevación del nivel de alerta y de la actividad del Sistema Nervioso Central (SNC), concretamente una elevación en el estriado, encargado de mediar los efectos motores, en el núcleo accumbens, encargado de mediar los efectos de recompensa y por último en el córtex prefrontal, responsable en gran medida de los síntomas atencionales y de memoria (Soutullo-Esperón y Álvarez-Gómez, 2014).

Además de mejorar los síntomas nucleares del TDAH, también favorece las funciones cognitivas, la interacción social y disminuyen la agresividad (Loro-López et al., 2009), teniendo efectos muy positivos, sobre todo en el aula, ya que se observa un incremento de tranquilidad en ella, mayor capacidad para solucionar problemas y mayor capacidad

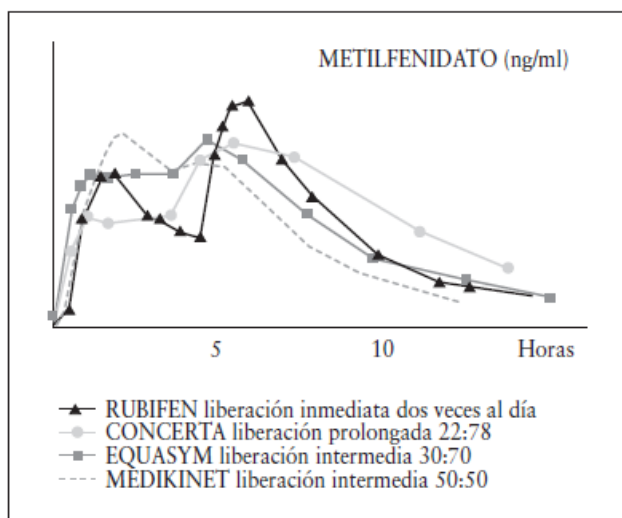
en atención sostenida, con incremento del tiempo en realización de tareas escolares y mejora de la impulsividad.

En España encontramos 6 fórmulas de presentación farmacológica del metilfenidato (MPH), que permiten adecuar el tratamiento a las necesidades de cada paciente (García, et al., 2015). A continuación, se muestran los tipos de formulaciones:

- Metilfenidato de liberación inmediata (Rubifén y Medicebran): Rápida absorción tras su administración, con un pico plasmático al cabo de una hora y una vida media de entre 2 y 4 horas. Al ser de corta duración, implica tener que administrarlo 2 o 3 veces al día.
- Metilfenidato de liberación intermedia (Medikinet (50:50), Equasym (30:27) y Rubifen Retard (50:50): compuesto por % de liberación inmediata y % de liberación intermedia, sus efectos empiezan 30 minutos tras la ingesta y sus efectos se mantienen durante 7 horas aproximadamente.
- Metilfenidato de liberación prolongada-OROS (Concerta): tras su administración hay un pico máximo inicial al cabo de una o dos horas. Su estructura de liberación prolongada por el sistema osmótico OROS permite una liberación gradual con unos efectos de entre 8 y 12 horas administrándose una única dosis diaria.

En la figura 1 observamos el perfil farmacocinético del metilfenidato.

Figura 1. Perfil farmacocinético de las diferentes posologías de metilfenidato (García, et al., 2015).



1.4.3- Efectos secundarios

A pesar del uso ampliamente aceptado de los psicoestimulantes, no podemos dejar de lado los efectos secundarios adversos. Es imprescindible garantizar un seguimiento del tratamiento para poder hacer ajustes cuando sea necesario (American Academy of Child & Adolescent Psychiatry [ACAP], 2007), ya que un 20% de los niños que toman tratamiento farmacológico los experimentan (Storebø et al., 2018). En líneas generales podemos decir que los efectos secundarios del metilfenidato son transitorios y dosis dependientes (García, et al., 2015) y la mayoría de ellos se presentan durante períodos cortos de tiempo (Schachter, et al., 2001). Entre los efectos secundarios podemos encontrar: Disminución del apetito, impacto sobre el crecimiento (2cm en detrimento de la talla final; Faraone, et al., 2008; Soutullo-Esperón y Álvarez-Gómez., 2014), insomnio de conciliación, efecto rebote (empeoramiento brusco de los síntomas de 3 a 5 horas después de haber recibido la última dosis, más frecuente en fármacos de vida media

corta), cefaleas, síntomas gastrointestinales, ansiedad, tics, estado de hipoconcentración “efecto zombi” e irritabilidad. Siendo los más comunes: disminución del apetito produciendo un descenso del peso, problemas del sueño, cefaleas y nerviosismo.

Es imprescindible antes de elegir el tratamiento tener en cuenta la presencia de comorbilidades y realizar un seguimiento periódico mientras dure el tratamiento (GPC,2017).

1.5- TDAH y alteraciones del sueño

Los trastornos del sueño son una de las comorbilidades más frecuentes encontradas en pacientes con TDAH, afectando aproximadamente entre el 45-73% de los niños y adolescentes (Sung, et al., 2008) y un 80% de los adultos (Wynchank, et al., 2017). Difieren en función del género, la edad, el subtipo, el uso de medicación y la presencia de comorbilidades psiquiátricas. En un metaanálisis que recogía estudios con pruebas objetivas y subjetivas, se estableció que los niños con TDAH presentan más problemas del sueño que los controles sanos. Las conclusiones que se presentaron con pruebas subjetivas fueron que los niños con TDAH presentan más despertares nocturnos y más problemas a la hora de acostarse y con pruebas objetivas, más fragmentación del sueño, mala eficiencia, trastornos respiratorios y excesiva somnolencia diurna (Cortese, et al., 2009).

Estas alteraciones en el sueño pueden estar asociadas no solo al TDAH, sino también al tratamiento estimulante, que puede alterar los parámetros del sueño en algunos pacientes, pero paradójicamente mejorarlo en otros, sin saber la verdadera magnitud de sus efectos (Storebø et al., 2018). Por eso es imprescindible identificar si existe un trastorno del sueño antes de iniciar tratamiento farmacológico ya que pueden tener efectos adversos sobre la

calidad de vida de los niños con TDAH, pueden influir en el desarrollo de ansiedad, depresión o trastorno negativista desafiante (Chamorro, 2017).

1.5.1- Influencia del tratamiento farmacológico en el sueño

Existe mucha controversia respecto la relación entre psicoestimulantes y alteraciones del sueño, encontrando resultados muy heterogéneos en función de: la metodología empleada: pruebas objetivas (polisomnografía y actigrafía) o pruebas subjetivas (diarios del sueño y cuestionarios), duración del estudio, duración del tratamiento o dosis del fármaco (Clavenna y Bonati, 2017). Existen estudios realizados con pruebas subjetivas que demuestran que tomar tratamiento estimulante se asocia con una mayor dificultad para conciliar el sueño (Stuckert, O’Laughlin y Brubaker, 2012), una latencia más larga y una duración del sueño más corta (Stein, Weiss y Hlavaty, 2012). Contrariamente, otros estudios muestran que el tratamiento estimulante podría ser positivo para el sueño, reduciendo la resistencia para ir a la cama (Hvolby et al., 2011).

Los estudios realizados con pruebas objetivas también muestran resultados contradictorios, mientras algunos encuentran que el tratamiento estimulante no genera un impacto sobre el sueño e incluso puede mejorar los problemas del sueño (Galland, Gail y Taylor, 2010; Chin et al., 2018; Ricketts et al., 2018), otros informan de resultados diferentes mostrando alteraciones en el sueño: mayor resistencia a la hora de acostarse, dificultades para conciliar el sueño, una mayor latencia de inicio del sueño y una duración en general del sueño más corta (Corkum, et al., 2001; Cortese, et al., 2009; Ironside, Davidson y Corkum, 2010). Estos resultados son coherentes con el hecho de que el uso de estimulantes implica un mayor rendimiento en tareas que requieren vigilancia y conciencia mental, así como una menor necesidad de dormir y menor conciencia de la

fatiga (Stein et al., 2012). Estos efectos podrían reducir el tiempo total en cama y la eficiencia del sueño (Huang, Tsai y Guilleminault, 2011).

Existen fortalezas y debilidades en función de la metodología empleada y varios estudios ponen de manifiesto las discrepancias entre los resultados obtenidos con medidas objetivas y subjetivas. Las medidas objetivas no captan las sensaciones subjetivas de tener problemas del sueño, mientras éstas últimas sí que podrían hacerlo, aunque no permitan investigar las diferencias en las fases del sueño. Además, se ha demostrado que las medidas subjetivas son más sensibles a manifestar alteraciones del sueño en comparación con las medidas objetivas (Gregory y Sadeh, 2012), poniendo hincapié en noches particularmente problemáticas, las cuales no pueden ser recogidas a través de medidas objetivas de una sola noche (Chamorro, 2018).

En conclusión, consideramos relevante poder realizar una evaluación del sueño combinando medidas objetivas y subjetivas, tal y como hemos realizado en este estudio. Y paralelamente, tener en cuenta que los problemas del sueño en ocasiones pueden ser un efecto secundario del tratamiento estimulante. Por lo tanto, será muy importante realizar un tratamiento que sea eficaz, seguro y bien tolerado especialmente en pacientes con posibles alteraciones del sueño u otros trastornos concomitantes.

Por último, existe una elevada relación entre los trastornos del sueño y los problemas emocionales, cada vez es más evidente que padecer trastornos del sueño implica tener mayor probabilidad de desarrollar alteraciones emocionales como ansiedad y depresión o conductuales como problemas de conducta, en niños y adolescentes (Gregory y Sadeh, 2012).

1.6- Desregulación emocional

El TDAH ha sido considerado tradicionalmente un trastorno de la función cognitiva y ejecutiva (Barkley, 1997). Aun así, diversos estudios afirman que los problemas emocionales son altamente prevalentes en niños y adolescentes con TDAH (Straingaris y Goodman, 2008; Barkley y Murphy, 2009; Reimherr et al. 2010; Anastopoulos et al. 2011; Donfrancesco, et al., 2012; Biederman et al. 2012; Donfrancesco, et al., 2012; Shaw et al. 2014; Bunford, Evans y Langberg, 2018; Baykal y Nalbantoglu, 2019) asociándose con un cuadro clínico más grave y peor pronóstico (Masi, et al., 2015). Como hemos observado en la Tabla 2. el riesgo a presentar comorbilidades es elevado, pero las asociaciones y los mecanismos por los cuales ocurre esta alta prevalencia entre TDAH y comorbilidades aún no se han identificado (Anastopoulos et al., 2011).

Existen varias teorías, una de ellas es que sufrir TDAH implica tener mayor riesgo a padecer experiencias de fracaso y frustración tanto en la escuela como en el hogar, aumentando las probabilidades de padecer trastornos internalizantes (Patterson y Capaldi, 1990) como ansiedad o depresión. Otra posible explicación, es que en la actualidad los síntomas nucleares del TDAH son: la hiperactividad, la impulsividad y la inatención sin tener en cuenta las manifestaciones emocionales, mientras que entre un 24-50% de los niños con TDAH presentan dificultades para regular sus emociones, manifestando ira, irritabilidad y baja tolerancia a la frustración (Baykal y Nalbantoglu, 2019). Esta desregulación emocional puede definirse como una disfunción en el manejo de un estado emocional de manera adaptativa. Esto tiene como resultado personas fácilmente excitables, que se enojan fácilmente y propensas a la labilidad del estado de ánimo (Shaw, 2014). Hoy en día la desregulación emocional no forma parte de los criterios para el diagnóstico de TDAH, aun así, cada vez existen más estudios que sugieren que debería considerarse como un componente fundamental a la hora de hacer el diagnóstico de

TDAH (Lenzi, et al., 2018). Tampoco existe consenso sobre como valorar la desregulación emocional. Diversos autores comunicaron que una buena herramienta para capturar adecuadamente el concepto clínico de desregulación emocional fue a través de las escalas de: ansiedad/depresión, atención y agresividad del cuestionario de verificación de comportamiento infantil (CBCL) (Achenbach, 1999) (Mick, et al., 2003; Hudziak et al., 2005; Spencer et al. 2011; Biederman et al. 2012; Donfrancesco et al. 2014; Masi et al., 2015; Kutlu, Ardic, y Ercan, 2017; Baykal y Nalbantoglu, 2019).

Este estudio destaca la importancia de detectar estas dificultades antes de empezar tratamiento. Sugiriendo que los síntomas de desregulación emocional deberían recibir la misma atención que los síntomas nucleares del TDAH, realizando una intervención adecuada a las necesidades de cada paciente. Paralelamente, también se ha observado que aquellos pacientes que no realizan tratamiento farmacológico presentan más desregulación emocional y por lo tanto mayores dificultades emocionales. Por lo tanto, realizar una buena evaluación del paciente antes de establecer un tratamiento será determinante para el desarrollo del paciente.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2. Objetivos e hipótesis

El objetivo principal de este estudio fue analizar los efectos del tratamiento estimulante (metilfenidato) sobre el sueño y los síntomas nucleares a través de medidas objetivas y subjetivas. La hipótesis general fue que los pacientes con TDAH bajo tratamiento estimulante mejorarían su sintomatología nuclear principal, pero podrían sufrir alteraciones del sueño.

Partiendo del marco teórico anteriormente expuesto, los objetivos y las hipótesis de la presente tesis doctoral son los siguientes:

2.1- Objetivos

Se propusieron unos objetivos específicos:

Objetivo 1. Analizar las diferencias en los parámetros del sueño a través de medidas objetivas (actígrafo) y subjetivas (diario del sueño y cuestionarios) en pacientes con TDAH antes y después de haber tomado tratamiento farmacológico estimulante (metilfenidato) y compararlo con un grupo control. Los resultados obtenidos forman parte del siguiente artículo:

- a. Sanabra, M., Gómez-Hinojosa, T., Alcover, C., Sans, O & Alda, J.A. (2020) Effects of Stimulant treatment on sleep in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Sleep and Biological Rhythms*.
<https://doi.org//10.1007/s41105-020-00289-3>.

Objetivo 2. Analizar patrones de actividad circadiana en sujetos con TDAH antes después de tomar tratamiento farmacológico estimulante (metilfenidato). Los resultados obtenidos forman parte del siguiente artículo:

- b. Sanabra, M, Gómez-Hinojosa, T & Alda, J.A. (2020) Efectos del tratamiento farmacológico estimulante sobre los patrones de actividad circadiana en niños con TDAH. *Rev Neurol.*71:00 (X).

Objetivo 3. Estudiar la influencia del tratamiento farmacológico en pacientes con TDAH y su influencia en la desregulación emocional (DESR) y el sueño. Los resultados obtenidos forman parte del siguiente artículo:

- c. Sanabra, M., Gómez-Hinojosa, T., Grau., N & Alda, J.A (2020). Deficient emotional self-regulation (DESR), pharmacological treatment and sleep: the impact on ADHD. *Journal of Attention Disorders* (x).

2.2 - Hipótesis

Hipótesis 1. Los niños y adolescentes con TDAH presentan más alteraciones del sueño en comparación a los niños y adolescentes sanos. Aquellos sujetos con TDAH que empiecen tratamiento farmacológico presentaran más alteraciones del sueño al cabo de tres meses como consecuencia del tratamiento farmacológico estimulante.

Hipótesis 2. Los patrones de actividad circadiana se verán alterados cuando los sujetos con TDAH reciban tratamiento farmacológico estimulante, existiendo un decrecimiento de la actividad y pudiendo influenciar negativamente en el sueño.

Hipótesis 3. Los niños y adolescentes con TDAH sin medicación presentan más Desregulación emocional (DESR) que los niños con TDAH con medicación y los controles sanos y consecuentemente más problemas del sueño.

3. MÉTODO

3. Método

Con el fin de poner a prueba las hipótesis planteadas, se llevaron a cabo diferentes tipos de estudio, que hacían uso de una metodología adaptada a los objetivos pretendidos en cada una de las investigaciones.

3.1. Participantes

Objetivo 1 y 2 (Artículo 1 y 2)

La muestra del estudio estuvo compuesta inicialmente por 130 niños y adolescentes divididos en 2 grupos, 66 sujetos recientemente diagnosticados de TDAH según el *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000)* sin tratamiento previo (naïve) y 64 sujetos sanos pareados por edad y sexo. Los casos fueron reclutados en la Unidad de TDAH del Servicio de Psiquiatría y Psicología infantojuvenil del Hospital *Sant Joan de Déu*, y los controles fueron reclutados de otros servicios del hospital (60%) como, por ejemplo: servicio ambulatorio o cirugía menor y a partir de los compañeros de clase de los pacientes con TDAH (40%).

Objetivo 3 (Artículo 3)

La muestra incluyó un total de 327 niños y adolescentes que formaban parte de diferentes estudios: “*Prevalencia de los trastornos del sueño en niños y adolescentes con diagnóstico reciente de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)*”, “*Focus Locus ADHD management gaming system for educational achievement and social inclusion*” y “*Caracterización del perfil metabólico (bacteriano y no bacteriano) en niños y adolescentes con TDAH y evaluación de su valor como marcador diagnóstico*”, llevados a cabo en la Unidad de TDAH del Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona

(desde 2012 hasta 2020) y aprobados por el CEIC. Los sujetos fueron divididos en 3 grupos: a) sujetos recientemente diagnosticados de TDAH sin tratamiento previo, b) sujetos con diagnóstico de TDAH bajo tratamiento farmacológico, y c) un grupo control de niños sanos. Los sujetos de ambos grupos de casos tenían que cumplir criterios diagnósticos según el *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales* (DSM-IV y DSM-5) (Asociación Americana de Psiquiatría (APA) 2013) y fueron reclutados en la Unidad de TDAH del Servicio de Psiquiatría y Psicología infantojuvenil del Hospital Sant Joan de Déu, y los controles fueron reclutados de otros servicios del hospital como, por ejemplo: servicio ambulatorio o cirugía menor y a partir de los compañeros de clase de los pacientes con TDAH.

3.2- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión para casos

- Edad de 6-18 años
- Diagnóstico de TDAH en cualquiera de sus subtipos (inatento, hiperactivo/impulsivo/combinado)
- Diagnóstico de TDAH reciente
- Obtener una puntuación en la escala ADHD-Rating Scale IV versión para padres > 1,5 desviación para edad y sexo
- No haber realizado tratamiento farmacológico para TDAH (grupo TDAH con diagnóstico reciente)
- Tener un Coeficiente Intelectual (CI) total >70, medido a través de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV o WISC-V)
- No tener diagnóstico de Trastorno generalizado del Desarrollo, ni psicosis
- Aquellos que iniciaron tratamiento farmacológico que fuera con estimulantes

Criterios inclusión para controles

- Edad de 6-18 años
- No tener un diagnóstico de TDAH en cualquiera de sus subtipos (inatento/hiperactivo-impulsivo/combinado)
- Obtener una puntuación en la escala ADHD-Rating Scale IV versión para padres < 1,5 desviación para edad y sexo
- No haber estado nunca en tratamiento farmacológico para TDAH
- Tener un coeficiente intelectual (CI) total >70
- No tener diagnóstico de Trastorno generalizado del Desarrollo o psicosis.

Criterios de exclusión para casos y controles

- Presencia de discapacidad intelectual (CI<70)
- Diagnóstico de psicosis o trastornos generalizados del desarrollo
- Casos en que presentaban síntomas graves de otros trastornos comórbidos o sujetos que requieran tratamiento sintomático urgente (ansiolíticos, antipsicóticos, etc.) antes de completar el diagnóstico fueron excluidos del estudio
- Casos que empezaron tratamiento farmacológico con otro fármaco que no fuera estimulantes (ej: atomoxetina).

3.3- Instrumentos**3.3.1- Evaluación y diagnóstico de TDAH y comorbilidades**

- **Entrevista sociodemográfica e historia evolutiva de elaboración propia:** Es una entrevista elaborada por el equipo de Sant Joan de Déu que recoge información sobre la vida del paciente y sobre su desarrollo.

- ***Weschler Intelligence Scale for Children (WISC-IV; Weschsler, 2003; WISC-V; Weschsler, 2007)***: El WISC-IV/V es una prueba estandarizada, diseñada para llevarla a cabo entre la población infantil y los adolescentes (6 años y 0 meses a 16 años y 11 meses), que sirve para medir la inteligencia global, ya que ofrece una visión general de la inteligencia del evaluado a partir de diferentes pruebas. Para medir la inteligencia global el WISC-IV se basa en cuatro grandes áreas: la Comprensión Verbal (CV), el Razonamiento Perceptivo (RP), la Memoria de Trabajo (MT) y la Velocidad de Procesamiento (VP). Y en el WISC-V se desaparece la escala de Razonamiento Perceptivo (RP) y se añaden dos escalas nuevas: Razonamiento Fluido (RF) y Visoespacial (VE). En este estudio se usó tanto el WISC-IV como el WISC-V.
- ***Kiddie Schedule for affective disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime (K-SADS-PL 1996)***. Traducida al español por C.Soutullo, et al. Entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para evaluar episodios de psicopatología presentes y pasados en niños y adolescentes según criterios del DSM IV-TR. El K-SADS-PL se considera la herramienta “gold standard” en el diagnóstico de patología mental en niños y adolescentes incluyendo trastornos afectivos, trastornos psicóticos, trastornos del comportamiento y abuso de sustancias. La mayoría de los ítems se califican usando una escala de 0-3 puntos. Una puntuación de 0 indicaría que no existe información disponible del sujeto, una puntuación de 1 sugiere que el síntoma no está presente, una puntuación de 2 indica niveles de sintomatología por debajo del umbral, y una puntuación de 3 representa los criterios diagnósticos del trastorno.
- ***Conners Rating Scales-Revised (C.Keith, 2008)***. Es una herramienta de evaluación usada para obtener la información de los padres y los profesores

acerca del comportamiento de sus hijos. Esta herramienta es utilizada para evaluar el Trastorno por Déficit de atención e Hiperactividad (TDAH) y posibles comorbilidades en niños de 6 a 18 años.

- ***Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale IV (ADHD RS IV; DuPaul, et al., 1998)***. Traducida y validada al español por (Vallejo-Valdivielso, et al., 2017). Es una escala administrada por el investigador a los padres del paciente: escala de 18 ítems con un ítem para cada uno de los síntomas recogidos en los criterios diagnósticos del DSM IV para el TDAH. Se trata de una escala tipo Likert en la que cada ítem se califica de 0 a 3 puntos (nunca/rara vez, algunas veces, a menudo, con mucha frecuencia) cada uno. La puntuación total se calcula como la suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los 18 ítems y se subdividen 2 puntuaciones (síntomatología con predominio de inatención o con predominio hiperactivo/impulsivo).

3.3.2- Evaluación Desregulación emocional

- ***Child Behaviour Checklist (CBCL; Achenbach, 1999)***: es un cuestionario cumplimentado por los padres en el que se evalúan los problemas emocionales y de conducta del niño. Es una de las medidas estandarizadas más ampliamente utilizadas en la psicología infantil para evaluar conductas y problemas emocionales en sujetos con edades comprendidas entre 6 y 18 años. Se evalúan conductas internalizantes (ej: ansiedad) y externalizantes (e: agresividad, hiperactividad). Y diversas subáreas como el retraimiento, quejas somáticas, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, etc.

Para poder determinar el perfil de desregulación emocional (DESR) en pacientes con TDAH se utilizó la suma de las puntuaciones T de ansiedad/depresión, problemas de atención y escalas de conductas agresivas (AAA). El perfil de DESR se definió como positivo por una puntuación de >180 (1SD) pero <210 (2SD) en la suma de las tres escalas (Spencer et al.,2011).

3.3.3- Evaluación sueño

- **Diario del sueño:** El equipo de profesionales (psiquiatras y psicólogos) del Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona utilizó un diario del sueño para recopilar información durante un período de 7 días, para determinar la higiene del sueño. Las preguntas fueron las siguientes: 1) Hora de acostarse, 2) Tiempo que tardas en conciliar el sueño, 3) A qué hora te levantas, 4) Cuantas horas duermes al día, 5) Cuantas veces te despiertas al día, 6) Otras preguntas como: consumo de cafeína, cuantas horas al día haces deporte, cuantas horas al día ves la TV. A partir de la información aportada se evaluaron 5 parámetros específicos: 1) Tiempo total en cama, 2) Latencia, 3) Eficiencia, 4) Tiempo total de sueño, 5) Despertares. Este diario se utilizó como complemento a la actigrafía, para observar si los datos registrados con la actigrafía coincidían con los registros que realizaban los padres, así como para registrar cualquier anomalía en la rutina diaria.
- **Escala de Alteraciones del sueño en la infancia (Bruni et al., 1996):** Escala autoadministrada que consta de 27 ítems valorados según una escala tipo Likert y está diseñada para detectar trastornos del sueño divididas en seis categorías: problemas para iniciar o mantener el sueño, problemas respiratorios, desórdenes del despertar, alteraciones sueño-vigila, excesiva somnolencia diurna e

hiperdrosis nocturna en niños de 6 a 15 años. Evalúa el sueño en los últimos 6 meses.

- **Actígrafo:** los sujetos usaron un actígrafo (ActiSleep, ActiGraph, Pensacola, FL, EE. UU,2012), lo llevaron en su muñeca no dominante durante 24h/7 días, pudiendo retirarla durante la ducha. Es un instrumento que permite monitorizar los movimientos del cuerpo analizando los patrones de movimiento y las diferencias entre sueño y vigilia, obteniendo información sobre las siguientes variables:

- Hora de dormir/Hora levantarse: primer minuto en el que el algoritmo califica como dormido o despierto.
- Tiempo total de sueño (TST): número total de minutos calificados como dormidos.
- Tiempo total en cama: número total de minutos en cama.
- Despertares: número de despertares.
- Media despertares: duración promedio, en minutos, de todos los despertares.
- Eficiencia: porcentaje de tiempo en que el sujeto está dormido (es el porcentaje resultante del tiempo total de sueño entre el tiempo total en cama)
- Latencia: tiempo total en minutos que el sujeto tarda en dormirse una vez está en la cama.

La ventaja de la actigrafía con respecto a la polisomnografía es que permite recopilar datos durante un período de tiempo más prolongado y en el hogar del paciente (entorno natural). Los datos del actígrafo se obtuvieron utilizando el software operativo

ActiLife 6 y se realizaron análisis de resumen utilizando el software ACTIONW2 empleando un algoritmo de estimación del sueño validado (Robb, et al., 2017).

3.3.4. Evaluación actividad circadiana

Los datos del **actígrafo ActiSleep** detallados anteriormente se trataron mediante un análisis matemático y estadístico de las variables rítmicas, los cuales se detallan a continuación (Carpio, 2018):

- a) *Análisis de la forma de onda*: Se utiliza especialmente en series uniformemente muestreadas con un número bastante elevado de ciclos completos: 10 o más. Es decir, se forma una onda con el promedio de un tiempo determinado. En este caso, se determinó el perfil diario, de 24 horas para cada uno de los sujetos de estudio antes y después de realizar tratamiento farmacológico. La observación y el análisis de la onda promedio permiten determinar algunas de las características importantes del ritmo como la duración de la fase alfa (actividad) y rho (reposo).

- b) *Ajuste a una función sinusoidal o método del cosinor*: cuando analizamos un ritmo circadiano del que se desconoce su naturaleza la única suposición que se puede aceptar es que las fluctuaciones se repiten en una periodicidad de 24 horas, pero no se puede decir nada sobre la forma de onda o perfil diario de dicha variable. Entonces se usa una función sinusoidal. El ajuste a una función cosinusoidal (método del cosinor) permite obtener la amplitud de la oscilación y la acrofase. Entendemos por amplitud la diferencia entre el valor máximo o mínimo del coseno y el valor medio del ritmo de actividad motora y por acrofase el tiempo del valor máximo de la curva ajustada del coseno en relación con las 00:00h. Esta

variable es interesante porque, aunque no se modifique la amplitud si se puede modificar el momento del día donde la variable tiene su valor máximo.

En la **Tabla 3**; se muestran las variables circadianas calculadas, que han sido utilizadas para comparar entre los grupos experimental y control. Dichas variables se obtuvieron utilizando el paquete integrado para el análisis de series temporales "Temps" (Diez-Noguera, 1999).

Tabla 3

Definición de las variables circadianas calculadas para caracterizar la actividad motora (Diez-Noguera, 1999).

Variable	Definición
Mesor	Valor medio del ritmo de actividad motora ajustado a una función coseno
F	Acrophase, Tiempo del valor máximo de la curva ajustada del coseno en relación con las 00:00h
Amplitud	Diferencia entre el valor máximo (o mínimo) del coseno y el MESOR
00:00-7:00 8:00-13:00 13:00-17:00 18:00-23:00	Media de las medidas de la actividad motora realizadas en intervalos de un minuto durante los siguientes períodos de tiempo: 00:00-7:00, 8:00-13:00, 13:00-17:00 y 18:00-23:00 horas respectivamente.
Variabilidad intradiaria (IV)	Cuantifica la fragmentación de los períodos de descanso y actividad; una alta variabilidad intra diaria indica transiciones múltiples entre períodos de descanso y actividad, sus valores oscilan entre valores de 0 (cuando la onda era perfectamente sinusoidal) y 2 (ruido gaussiano).

Nota. La reproducción de la tabla respeta los derechos copyright. Aparece en: Carpio, T-V (2018). *Aspectos cronobiológicos, emocionales y nutricionales en pacientes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad*. Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación; Departamento de Nutrición, Ciencias de la Alimentación y Gastronomía. <http://hdl.handle.net/10803/662728>.

3.4- Procedimiento y ética

Objetivo 1 y 2 (Estudio 1 y 2)

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación (CEIC) del Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona, con el número de permiso: CEIC PIC-17-11. Todos los participantes tanto los familiares/tutores como los pacientes firmaron y dieron su consentimiento. Esta investigación involucra a seres humanos y se llevó a cabo de conformidad con los parámetros establecidos en la Declaración de Helsinki. A continuación, se describe el proceso que siguieron los participantes del primer y segundo estudio, los cuales estuvieron dividido en 4 fases:

– Fase 0: Reclutamiento posibles candidatos:

La primera selección se realizó con pacientes que acudían a visita en la Unidad de TDAH del Hospital Sant Joan de Déu y que obtenían diagnóstico clínico de TDAH (en el caso de los controles se descartaba este diagnóstico clínico) a través especialista de la unidad. Posteriormente se confirmaba que el paciente no había tomado nunca tratamiento farmacológico (naïve) y por último 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 de este. 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 (Chamorro, 2018).

– *Fase 1: Primera parte del estudio*

Las familias que accedieron a participar se les ofreció una segunda visita al cabo de una o dos semanas para realizar la entrevista K-SADS-PL (Soutullo, 1996) para confirmar el diagnóstico (en el caso de los participantes del grupo control, había que descartar el diagnóstico) y se les administró el WISC-IV (Wechsler, 2005) o WISC-V (Wechsler, 2007) para determinar su coeficiente intelectual. Posteriormente, se explicó que era el actígrafo y cómo funcionaba y se colocó a cada uno de los participantes el actígrafo en la mano no dominante. También se entregó a los padres cuestionarios para cumplimentar y un registro del sueño que tenían que registrar durante 7 días sobre los hábitos del sueño de sus hijos.

– *Fase 2: Segunda parte del estudio:*

La tercera visita se realizó a los 7 días después de la colocación del actígrafo. Se recogieron los cuestionarios cumplimentados por las familias y el actígrafo. Durante esta tercera visita se ofreció realizar un retest 3 meses después a aquellos pacientes que empezaban tratamiento farmacológico con estimulantes.

– *Fase 3: Retest 3 meses después:*

Los participantes incluidos en el retest siguieron el tratamiento habitual recomendado para el TDAH recetado por los psiquiatras de Sant Joan de Déu de acuerdo con las recomendaciones de la Guía Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños y adolescentes. Aquellos pacientes que no realizaron tratamiento farmacológico o que lo empezaron con otro tipo de fármacos por ejemplo atomoxetina fueron excluidos del estudio. Se siguió el mismo proceso que en Fase 1 y en Fase 2 con el retest, colocando el actígrafo y entregando cuestionarios para cumplimentar y recogiendo el actígrafo cuestionarios y registro del sueño 7 días después para valorar si habían existido cambios 3 meses después de haber realizado tratamiento farmacológico.

Objetivo 3 (Estudio 3)

El tercer estudio consistió en reutilizar parte los datos recogidos en diferentes estudios aprobados por el CEIC, realizados en la Unidad de TDAH de Sant Joan de Déu, Barcelona, con el objetivo de ampliar la muestra. En primer lugar, se localizaron aquellos sujetos que cumplían los criterios inclusión/exclusión expuestos en la presente tesis doctoral. En segundo lugar, se comprobó que todos los sujetos hubieran realizado la misma exploración (mismas pruebas y cuestionarios): WISC-IV (Wechsler, 2005) o WISC-V (Wechsler, 2007), ADHD RS-IV (DuPaul, et al., 1998), Conners Rating Scale-Revised (Conners, et al., 1998), CBCL (Achenbach, 1999), K-SADS-PL (Soutullo, 1999) y escala de trastornos del sueño para niños (SDSC) (Bruni et al., 1996). Por último, una vez se obtuvieron los datos recogidos en una nueva base de datos (habiendo descartado aquellos sujetos que no habían respondido cuestionarios o cuyos datos no estaban

disponibles por abandono del estudio) se establecieron 3 grupos: TDAH sin medicación, TDAH con tratamiento farmacológico y grupo control.

4. RESULTADOS

4. Resultados

A continuación, se exponen los estudios que detallan los principales resultados obtenidos en la presente tesis doctoral:

1. Sanabra, M., Gómez-Hinojosa, T., Alcover, C., Sans, O., & Alda, J.A (2020). Effects of Stimulant treatment on sleep in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Sleep and Biological Rhythms* 19, 69-77. doi: 10.1007/s41105-020-00289-3
2. Sanabra, M., Gómez-Hinojosa, T., & Alda, J.A (2020). Efectos del tratamiento farmacológico estimulante sobre los patrones de actividad circadiana en niños con TDAH. *Rev Neurol*: 71(12): 438-446. doi: 10.33588/rn.7112.2020351.
3. Sanabra, M., Gómez-Hijonosa T., Grau, N., & Alda, J.A. (2020). Deficient emotional self-regulation (DESR), pharmacological treatment and sleep: the impact on ADHD. *Journal of Attention Disorders* (X). doi: 10.1177/1087054720986242.

4.1 Effects of Stimulant Treatment on Sleep in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

Miriam Sanabra,^{1, 2} Tary Gómez-Hinojosa,² Carlota Alcover,^{1, 2} Oscar Sans,¹ Jose A. Alda^{1*}

¹ Attention Deficit Hyperactivity Disorder Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

² Universidad Ramón Llull, Barcelona, Spain

*Corresponding author.

Email address: jalda@sjdhospitalbarcelona.org.

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of Fundació Sant Joan de Déu with permission number: CEIC PIC-17-11. This research involves human participants. All procedures were in accordance with ethical standards of the institutional research committee and the 1964 Declaration of Helsinki. All participants and their parents/guardians had to sign an informed consent form to participate. No conflicts of interest were declared.

Abstract

Purpose: The main objective of this study is to assess the prevalence of sleep disorders in treatment-naïve children and adolescents with ADHD compared with healthy controls matched for age and gender; and, at the same time, to determine whether stimulant medication (methylphenidate) affects sleep in the same group of children and adolescents with ADHD (naïve) after a 3-month treatment.

Methods: A total of 120 children and adolescents (60 newly diagnosed with ADHD according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM IV), and 60 gender- and age-matched controls) were evaluated through objective (actigraphy) and subjective (sleep diary) measures. Later, of those 60 newly diagnosed with ADHD, 30 started pharmacological treatment with methylphenidate with a mean daily dose of 0.58 mg/kg.

Results: No significant differences in both measures within the ADHD group after following the 3-month pharmacological treatment with methylphenidate were found. There were neither any significant differences in sleep parameters through objective measures between the medication-naïve ADHD group and the control group, while significant differences were found through sleep diary (registered by parents) in latency and efficiency ($p < .05$).

Conclusions: These findings suggest that patients receiving a mean daily dose of 0.58mg/kg of methylphenidate for 3 months did not experience sleep disturbances, based on objective (actigraphy) and subjective data. In addition, sleep problems in ADHD subjects may be overestimated by parents due to ADHD symptomatology.

Keywords: ADHD, treatment, sleep, children, case-control study.

Introduction

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common mental disorders diagnosed and treated in childhood with a worldwide prevalence of 7.2% [1], being more common in boys than in girls. Moreover, children and adolescents with ADHD have an increased risk to experience comorbid mental health problems, such as oppositionality and aggression, anxiety, depression and sleep disorders [2].

Sleep disorders are common in childhood and adolescence, and can be due to a number of factors, both environmental and psychological, as well as genetic, hormonal and neurobiological mechanisms [3]. Even so, there are differences in reporting sleep disorders as parents frequently report higher prevalence rates than objective measures (actigraphy or polysomnography) [4]. In the last decade, the association between sleep disorders and ADHD has been very common, with a prevalence between 25% and 55% [5].

There is currently no evidence to attribute directionality to associations between sleep problems and ADHD despite extensive research. They can be a characteristic of ADHD, or can both be exacerbated by the symptoms of comorbid diseases. This is also complicated when psychostimulants come into use to treat ADHD [6], because they can alter sleep in some patients but, paradoxically, improve it in others, with the true magnitude of their effects being unknown [7].

According to evidence-based guidelines, the most common treatment options for ADHD include pharmacological and psychological interventions [8]. Within pharmacological treatments, there are stimulant (methylphenidate or amphetamine derivatives) or non-stimulant drugs (atomoxetine, clonidine and guanfacine) [9]. Although stimulant medication is the most common first-line treatment for ADHD in many countries [9,10], the efficacy of these treatments has recently been questioned because they may not address the needs of many children with ADHD [11].

Regarding the measures to assess sleep alterations in patients with ADHD, there is much controversy and there are inconsistent results between subjective measures (sleep diaries) and objective measures (actigraphy or polysomnography) [12]. These two measurements

are the most used by researchers. However, until today, no significant results have been described on which of the two is the most effective and reliable.

This controversy is also observed in studies that assess the effects of stimulant treatment on sleep alterations in patients with ADHD. The majority of studies conducted with subjective measures (parents and teachers) show a higher rate of sleep problems and more side effects [13] in comparison to those conducted with objective measures. In contrast, other studies performed with objective data (actigraphy and polysomnography) do not show the same results [12,15], concluding that the effects of methylphenidate did not negatively impact on sleep architecture [16]. Furthermore, it possibly improves night time sleep problems [12] or improves some aspects of sleep by reducing bedtime resistance [17].

Despite all these findings, there are some other studies that do not support these results, demonstrating with objective and subjective measures that taking stimulant treatment is associated with bedtime resistance [18] and overall shorter duration of sleep [19]. These results are coherent with the fact that the use of stimulants implies increased performance on tasks requiring vigilance and mental awareness, as well as decreased need for sleep and decreased awareness of fatigue [20]. These effects, produced by stimulants, could increase the time it takes to fall asleep (sleep latency), reduce total time in bed [21] and reduce total sleep time and sleep efficiency [22]. Moreover, insomnia is one of the adverse effects that other studies find [23].

This research pursues several objectives. The first aim of this research is to assess and measure differences between children and adolescents with ADHD and controls through sleep parameters, using objective (actigraphy) and subjective (sleep diary) measures. The second objective is intended to provide more conclusive data regarding the effects of stimulant medication (methylphenidate) on sleep parameters in children and adolescents after three months of pharmacological treatment.

Methods

Participants

Of the 130 patients initially recruited for the study (64 cases and 66 controls), 120 participated in it (60 cases and 60 controls), since 10 subjects from the initial sample

declined to participate or were excluded from the study because they did not meet inclusion criteria. The 120 who participated in the study were divided in two groups, 60 medication-naïve children and adolescents newly diagnosed with ADHD according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*, and 60 gender- and age-matched controls aged between 6-16 years. Cases were recruited from the ADHD Unit of the Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Sant Joan de Déu in Barcelona, and controls from other services of the hospital (60%) or attending the same schools as the case group participants (40%).

Inclusion criteria were as follows: subjects in the case group had to meet criteria with diagnosis of ADHD using DSM-IV, have an ADHD-RS IV (parents version) T-score >1.5 SD above the age norm for their diagnostic subtype, and be medication-naïve; and the control group were screened for the absence of ADHD according to DSM-IV, and their ADHD-RS IV (parents version) T-score <1.5 SD from the age norm. Exclusion criteria for the two groups included having an IQ less than 70 on the Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV) [24], psychosis or generalised developmental disorders. The participants had to meet inclusion/exclusion criteria and their parents/guardians had to sign an informed consent form to participate. This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of Fundació Sant Joan de Déu from Barcelona, Spain, with permission number: CEIC PIC-17-11.

Instruments

The diagnosis of ADHD and comorbid psychiatric disorders was determined by experienced psychiatrists from the hospital, through the clinical interview *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school-age children-present lifetime version, Spanish version (K-SADS-PL)* [25], to determine comorbidities and confirm the presence of ADHD. Moreover, the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV (ADHD RS IV) [26] and Conners Rating Scale-Revised [27] were used to assess ADHD symptoms. WISC-IV [24] determined intelligence quotient (IQ). In addition, parents completed a number of questionnaires to provide more information: Child Behaviour Checklist (CBCL) [28], child behavioural and emotional functioning in subjects aged between 6 and 18 years, and sociodemographic interview (the authors' own elaboration) where information about the patients' life was collected.

Sleep assessment

The sleep diary collected information about our patients in a seven-day period, to determine sleep hygiene asking them about: 1) bedtime, 2) time it took to fall asleep, 3) time they got up, 4) how many hours a day they slept, 5) awakenings during night, 6) other questions such as: whether they drank caffeine, did sport or watched TV. Five specific parameters were assessed: 1) Total time in bed, 2) Latency, 3) Efficiency, 4) Total time asleep, 5) Awakenings. The diary was used as a complement to actigraphy, to observe if the actigraphy data coincided with what parents recorded, as well as to record any abnormality in the daily routine.

Actigraphy

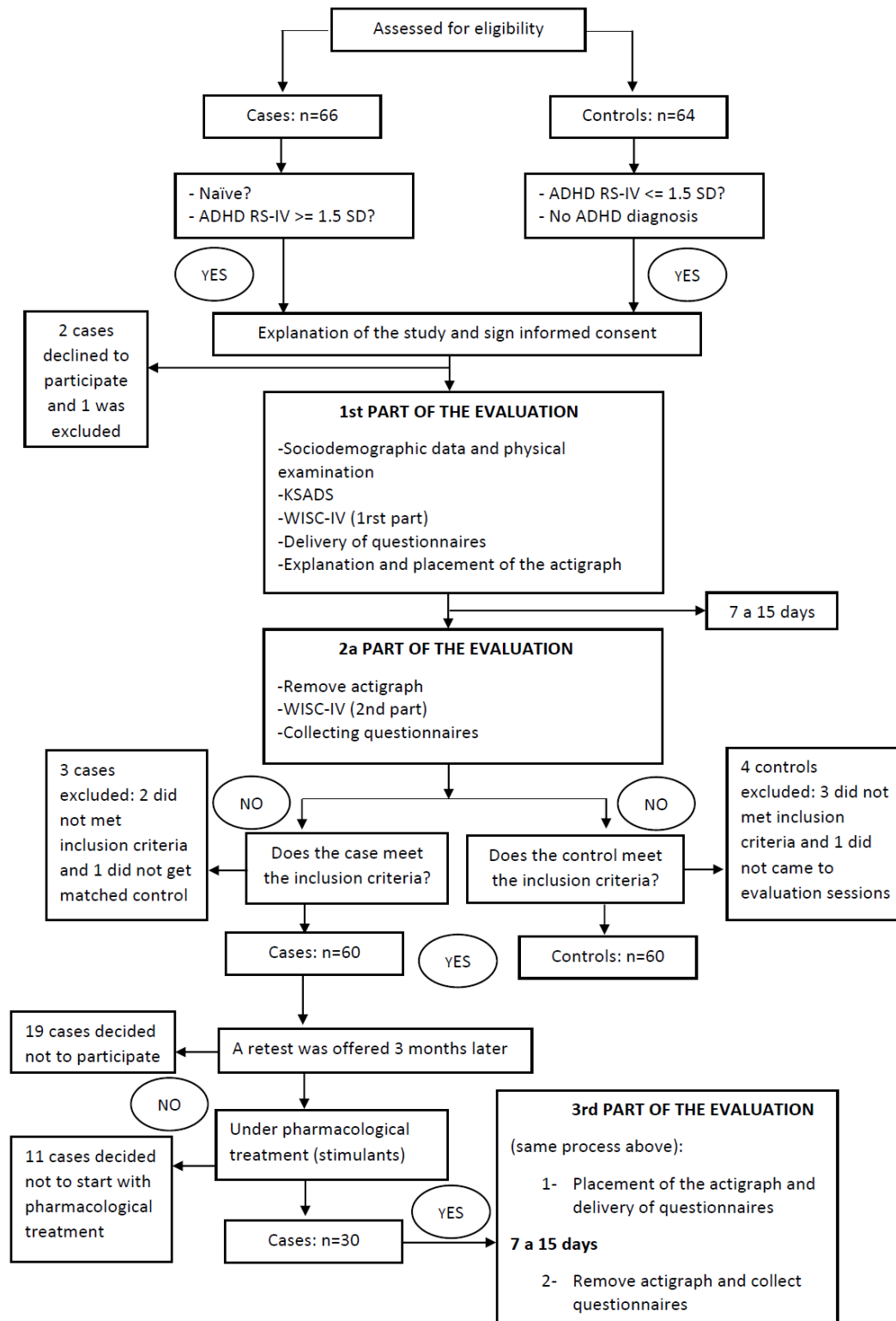
Subjects wore the actigraph (ActiSleep, ActiGraph, Pensacola, FL, USA) on their non-dominant wrist during 24h for 7 days, being able to remove it during shower time. It is an instrument that allows to monitor body movements by analysing patterns of movement and differences between sleep and wakefulness, and obtaining information about the following variables: Sleep onset: the first minute that the algorithm scores “asleep;” Total sleep time (TST): total number of minutes scored as “asleep;” Awakenings: the number of different awakening episodes as scored by the algorithm; Avg. Awakenings: average length, in minutes, of all awakening episodes; Efficiency: percentage of time in which the subject is asleep; it is the resulting percentage between total sleep time and total time in bed; Latency: time in minutes it takes the subject to fall asleep once they are in the bed. The advantage of actigraphy with respect to polysomnography is that it allows for data to be collected for a longer period of time and at the patient’s home (natural environment).

The actigraphy data was obtained using ActiLife 6.

Procedure

Demographic and clinical data were obtained from participants and their parents. The entire evaluation, from the first to the last visit, lasted approximately 4 months, since

participants who decided to start pharmacological treatment with stimulants (methylphenidate) were offered a retest three months later (see Figure 1). Those participants who started treatment took a mean daily dose of 0.58 mg/kg of methylphenidate, following the usual recommended treatment for ADHD prescribed by psychiatrists in Hospital Sant Joan de Déu. Subjects with ADHD who started treatment with other drugs (such as atomoxetine) or that did not want to take pharmacological treatment were excluded from the second phase of the study, because the effects of pharmacological treatment may have a different impact on sleep.



Design and data analysis

Continuous variables (age, gender, weight, height, BMI and IQ) were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range, whereas categorical variables (ADHD subtype and comorbidities) were expressed as percentage. The analysis between cases and controls was made through t-test independent samples, to see if there were differences both in actigraphy variables and sleep diary. A second analysis was done, with the remaining participants who carry out the retest to see if there were differences before and after taking pharmacological treatment (stimulants). Kolmogorov-Smirnov normality tests of each of the variables (actigraphy) were carried out and non-significant p values were obtained for all variables. Therefore, t-tests for related samples were chosen to analyse the results between pre- and post-pharmacological treatment on actigraphy variables and sleep diary.

Data were analysed using SPSS 24.0 and a p value < 0.05 was considered significant.

Results

The sample included an ADHD group consisting of 60 children and adolescents, predominantly boys (56.7%), with an average age of 9.36 ± 2.89 years recently diagnosed with ADHD (naïve), who at the time of the study were not taking any type of treatment. The control group included 60 children and adolescents matched for age and gender with the ADHD group. The K-SADS-PL confirmed the diagnosis of all the patients in the ADHD group and comorbid disorders in the two groups as affective disorders, anxiety disorders, eating disorders, behavioural disorders, showing significant differences between cases and controls in anxiety ($p < .001$) and behavioural disorders ($p < .001$). Furthermore, statistical differences in BMI and z scores were found between cases and controls. Characteristics of case and control subjects are shown in Table 1.

Table 1

General characteristics of subjects with attention deficit hyperactive disorder (ADHD) and control subjects.

Characteristic	ADHD cases (n=60) $\bar{X} \pm DS$	Control (n=60) $\bar{X} \pm DS$	P
Age	9.32 ± (2.82)	9.32 ± (2.82)	---
Male, % (n)	56.7 ± (34)	56.7 ± (34)	---
Weight (kg)	38.14 ± (16.20)	36.39 ± (14.49)	.496
Height (cm)	136.49 ± (16.79)	138.62 ± (17.29)	.536
BMI	19.6 ± (4.3)	18 ± (3.3)	.042*
BMI z score	0.69 ± (1.1)	0.25 ± (1.1)	.027*
IQ	95.67 ± (18.23)	114.56 ± (17.59)	.001*
ADHD-Inattention	36.7% (22)	-	-
ADHD-Combined	55% (33)	-	-
ADHD-Hyperactive	8.3% (5)	-	-
Affective disorder, % (n)	3.3 % (2)	1.7% (1)	.562
Anxiety disorders, % (n)	31.7 % (19)	5.0 % (3)	.001*
Eating disorders, % (n)	1.7 % (1)	0 % (0)	.322
Behavioural disorders, % (n)	28.3 % (17)	0 % (0)	.001*

Note. Data are shown as *mean* and *SD=Standard Deviation*; ADHD=Attention deficit hyperactivity disorder; IQ (Intelligence Quotient).
p<.05*.

Case-control group comparison

No significant differences between the ADHD group (*n*=60) and the control group (*n*=60) were found through objective methods (actigraphy) in sleep parameters. Table 2 shows the comparison of the actigraphy parameters obtained. Contrarily, results from the sleep diary (Table 3) showed significant differences in latency and efficiency. Regarding latency, we found that it took the ADHD group more minutes to fall asleep than the control group (ADHD group 15.98 ± (16.00) vs control group 7.93 ± (5.62); *p*=.001). Concerning efficiency, the percentage of time in which the ADHD group was asleep was

less than the control group (ADHD group $97.15 \pm (2.61)$ vs control group $98.59 \pm (1.02)$; $p=001$). These results indicate that the parents' perception about sleep demonstrate that it takes subjects with ADHD more time to fall asleep and that they might not sleep as well as controls, showing less efficiency.

Table 2

Actigraphy data comparison between cases and controls.

Variables	ADHD ($n=60$) $\bar{X} \pm DS$	Control ($n=60$) $\bar{X} \pm DS$	<i>P</i>
Hours in bed	$12.65 \pm (8.83)$	$12.23 \pm (8.12)$.786
Efficiency	$85.19 \pm (3.87)$	$84.96 \pm (4.90)$.776
Total time in bed (minutes)	$518.77 \pm (39.61)$	$517.53 \pm (50.87)$.882
Total sleep time	$441.82 \pm (37.45)$	$440.38 \pm (53.93)$.886
Awakenings	$22.74 \pm (4.54)$	$22.13 \pm (4.45)$.462
Avg. Awakenings	$3.37 \pm (0.69)$	$3.43 \pm (0.81)$.696
Latency	$1.70 \pm (0.81)$	$6.23 \pm (34.76)$.318

Note. Data are shown as *mean* and *SD=Standard Deviation*; ADHD=Attention deficit hyperactivity disorder; Avg. Awakenings=The average length, in minutes, of all awakening episodes.
 $p < .05^*$

No differences in total sleep time, sleep efficiency, sleep latency or nocturnal awakenings were found through objective methods in children and adolescents with ADHD compared to controls. However, through subjective measures (sleep diary), more sleep disturbances were observed.

Table 3*Sleep Diary variables between ADHD and control.*

Variables	ADHD case group (n=60) $\bar{X} \pm DS$	Control group (n=60) $\bar{X} \pm DS$	P
Bed time	22:41 \pm (0:56)	22:31 \pm (0:51)	.322
Wake-up time	8:11 \pm (0:37)	8:00 \pm (0:32)	.095
Awakenings	0.36 \pm (0.53)	0.29 \pm (0.41)	.265
Total sleep time	550.37 \pm (52.84)	558.70 \pm (46.94)	.365
Time in bed (minutes)	567.86 \pm (53.95)	568.09 \pm (46.93)	.980
Sleep Latency	17.57 \pm (15.87)	7.98 \pm (5.65)	.001*
Sleep Efficiency	96.96 \pm (2.53)	98.58 \pm (1.02)	.001*

Note. Data are shown as *mean* and *SD=Standard Deviation*; ADHD=Attention deficit hyperactivity disorder.

p<.05*.

ADHD: Pre- and post-stimulant treatment

From the total sample (*n*=60 case group), 30 subjects began stimulant treatment with a mean daily dose of 0.58 mg/kg of methylphenidate (80% extended release and 20% modified release). After 3 months, a retest was done to observe if there were differences between pre- and post-treatment. Comparing results from objective (actigraphy) and subjective measures (sleep diary), no significant differences were found before and after pharmacological treatment (Table 4 and Table 5), showing no differences in sleep parameters after taking pharmacological treatment for 3 months. Although no significant differences were found, an increase in total sleep time after taking stimulant treatment was observed (ADHD pre-treatment: 441.47 \pm 34.12) vs ADHD after 3-month treatment (448.44 \pm 46.82; *p*=.573).

Table 4

Actigraphy data comparison in children and adolescents with ADHD pre-treatment and 3 months after treatment.

Variables	ADHD pre-treatment cases (n=30)	3-month treatment ADHD cases (n=30)	<i>p</i>
Hours in bed	8.59 (0.57)	8.66 (0.75)	.214
Efficiency	85.28 (3.87)	85.90 (5.14)	.606
Total time in bed (minutes)	515.74 (34.53)	519.80 (45.53)	.705
Total sleep time	441.47 (34.12)	448.44 (46.82)	.573
Awakenings	22.08 (3.67)	20.77 (5.29)	.281
Avg. Awakenings	3.40 (0.58)	3.55 (1.06)	.522
Latency	1.81 (0.80)	1.81 (0.71)	.987

Note. Data are shown as *mean* and *SD=Standard Deviation*; ADHD=Attention deficit hyperactivity disorder; Avg. Awakenings=The average length, in minutes, of all awakening episodes.
p<.05

Table 5

Sleep Diary variables in children and adolescents with ADHD pre-treatment and 3 months after treatment.

Variables	ADHD pre-treatment cases (n=30) $\bar{X} \pm DS$	3-month treatment ADHD cases (n=30) $\bar{X} \pm DS$	<i>p</i>
Bedtime	22:43 \pm (0:49)	22:37 \pm (1:07)	.676
Wake-up time	8:09 \pm (0:35)	8:10 \pm (0:30)	.916
Awakenings	0.29 \pm (0.46)	0.20 \pm (0.34)	.445
Total sleep time	547.62 \pm (60.32)	546.63 \pm (40.30)	.943
Time in bed (minutes)	560.50 \pm (59.83)	563.39 \pm (44.02)	.838
Sleep Latency	12.88 \pm (10.64)	16.75 \pm (15.95)	.290
Sleep Efficiency	97.71 \pm (1.68)	97.06 \pm (2.63)	.281

Note. Data are shown as *mean* and *SD=Standard Deviation*; ADHD=Attention Deficit Hyperactivity Disorder,
p<.05*.

Discussion

This is the first study to examine sleep through objective (actigraphy) and subjective (sleep diary) measures between a group with ADHD (medication-naïve) and a group of healthy controls matched in gender and age. Furthermore, a retest was offered 3 months later to those patients from the ADHD group that had begun pharmacological treatment with stimulants (methylphenidate).

Inconsistent results were found between objective (actigraphy) and subjective (sleep diary) measures. Subjective parent reports (sleep diary) showed significant sleep disturbances in medication-free children with ADHD (less efficiency and higher latency) compared to healthy controls. These results are consistent with previous studies using subjective measures, which show that children with ADHD have higher bedtime resistance, more sleep onset difficulties, and nocturnal awakenings [12,29]. These findings did not support the idea that sleep problems reported by parents might be associated with the use of psychostimulant medication since, in this case, the group with ADHD was not taking pharmacological treatment at the beginning of the study, and it thus suggests the need to analyse sleep disturbances through both measures (subjective and objective) before reaching hasty conclusions [29].

In relation to objective measures, this study reflects different results to previous studies [30] which reported shorter sleep time in medication-free patients with ADHD. But similar to others, no significant differences were found between the naïve ADHD group and healthy controls. Our study contributes to the growing body of literature, showing no evidence for objectively measured sleep problems in medication-free children with ADHD [29].

No significant differences after taking psychostimulant medication through objective or subjective measures were found. Our findings are similar to other studies [16,17,31] that found no differences in sleep architecture or sleep patterns after taking stimulants, and that expect parallel improvements in ADHD symptoms, daytime impairments and nighttime sleep problems. Moreover, positive effects of prolonged methylphenidate treatment could result in lasting reductions of ADHD symptoms, for example: reduction in

attentional problems and the increased ability to concentrate during the day. The increased ability to concentrate and a decreased day-time sleepiness may result in an improved sleep quality [31]. In fact, although no significant differences were found between the two groups (ADHD naïve and ADHD post-treatment), there was an increase in the total number of minutes asleep in patients 3 months after the stimulant treatment. These results are inconsistent with other studies which show that the use of psychostimulants has been associated with more severe sleep disturbances in children with ADHD [22] such as increased sleep onset latency resulting in reduced total sleep time [32]. The variability in the methodologies may contribute to the inconsistencies in literature [33] as there is still much controversy with the measures used and the concordance with the results. Following other studies [19], the effect of medication on sleep patterns could be very complex and could affect each person differently.

As shown by literature, children with pre-existing sleep problems might have an increased risk to manifest sleep problems while taking methylphenidate treatment. This could be related with the results obtained in our study, as the 30 patients from the ADHD group that started pharmacological treatment with stimulants did not show sleep disturbances before initiating treatment.

Nowadays, there are many factors that can alter sleep such as: artificial light, caffeine use, late-night screen time, among others [34]. There are also psychological factors such as stress or anxiety, caused by environmental factors. Therefore, as clinicians, more attention should be paid to find where sleep problems come from.

One of the limitations in this study is the participation of subjects, especially when the assessment needed to be repeated 3 months later, as most of participants did not want to continue, and sample size was considerably reduced. Also, comorbid conditions such as affective disorders, anxiety or behavioural disorders were not excluded from our study and may have an impact on sleep in patients with ADHD; even sleep problems could be related to comorbid symptomatology of ADHD. It would be interesting to correlate different variables of emotional conditions, conduct problems or ADHD severity with data of sleep patterns in children with and without medication. It is important to obtain reliable data that could offer reliable results concerning these difficulties. Professionals

in the field of ADHD need some accurate information about the difficulties that ADHD patients could present (comorbidities, medication) for a better treatment.

Despite the limitations of this study, some contributions were made. First, participants went through some rigorous assessment for the diagnosis of ADHD performed by psychiatrists and psychologists, controlling potential confounding factors such as: medication, daily sport, feeding and caffeine consumption, hours of screen and environmental factors. Second, we used objective (actigraphy) and subjective (sleep diary) data, as recommended in several studies. Third, we conducted a longitudinal study, obtaining data after taking psychostimulant medication for 3 months.

In summary, although subjects with ADHD in this study did not present alterations on sleep, literature has shown a lot of variability, due to the large number of variables that can influence sleep. So, an important direction for new research is to examine the interaction between sleep and other factors. In parallel, pharmacological treatment was well tolerated in these subjects. Even so, larger studies need to be conducted to assess the safety of these medications.

Conclusion

Once more, it is shown that objective measures do not evaluate the difficulties that may exist in relation to sleep problems in ADHD patients, since no significant differences were observed between controls and cases. On the contrary, subjective methods include certain difficulties that may be present in relation to sleep. Still, subjective measures may be influenced and overvalued by respondents. Furthermore, results between ADHD pre-treatment and 3-month treatment show no significant differences through objective and subjective measures, indicating that stimulant treatment may not cause alterations in sleep parameters; on the contrary, it could improve sleep time. Additional research is needed addressing children or adolescents with ADHD and sleep problems, suggesting evidence-based treatments not only focused on ADHD but also on sleep problems.

Acknowledgments

We thank Dr. Serrano for her help in collecting the material. We also would like to thanks all the patients and families for their cooperation.

Funding

All phases of this study were supported by grant PI11/2009 from the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Ethical approval

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of Fundació Sant Joan de Déu with permission number: CEIC PIC-17-11 and was conducted following the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Research involving human participants

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

References

1. 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. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
2. 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. <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-014-0636-6>
3. Mindell JA, Meltzer LJ. Behavioural sleep disorders in children and adolescents. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(8):722-8.

4. Le Cornu F, Dimitriou D. Poor sleep has negative implications for children with and without ADHD, but in different ways. *Behav Sleep Med.* 2017;17(4):423-36. <https://doi.org/10.1080/15402002.2017.1395335>
5. 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):336-42. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.4.336>.
6. Chamorro M, Lara JP, Insa I, Espadas M, Alda-díez JA. Evaluación y tratamiento de los problemas de sueño en niños diagnosticados de trastorno por déficit de atención/hiperactividad: actualización de la evidencia. *Rev Neurol.* 2017;64(9):413-21. <https://doi.org/10.33588/rn.6409.2016539>
7. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2>
8. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Mayhew AD, Page MJ, Ridao M, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *Syst Rev.* 2015;4(19):1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355>. eCollection 2017
9. Cortese S. Are the effects of methylphenidate uncertain?. Vol. 35, *Irish Journal of Psychological Medicine.* 2018;163-7. <https://doi.org/10.1017/ipm.2018.16>
10. Steingard R, Taskiran S, Connor DF, Markowitz JS, Stein MA. New formulations of stimulants: An update for clinicians. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019;29(5):324-39. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0043>
11. Catalá-López F, Hutton B. Comment digital health interventions for children with ADHD. *Lancet Digit Heal.* 2020;7500(20):1-2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355>
12. Chin WC, Huang YS, Chou YH, Wang C-H, Chen K-T, Fu J, et al. Subjective and objective assessments of sleep problems in children with attention

- deficit/hyperactivity disorder and the effects of methylphenidate treatment. *Biomed J.* 2018;41(6):356-63. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.10.004>
13. Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev.* 2004;8(5):379-402. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.06.002>
 14. Kosse RC, Bouvy ML, Philbert D, de Vries TW, Koster ES. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder medication use in adolescents: The patient's perspective. *J Adolesc Heal.* 2017;61(5):619-25. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.05.027>
 15. Clavenna A, Bonati M. Pediatric pharmacoepidemiology - safety and effectiveness of medicines for ADHD. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(12):1335-45. <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1389894>
 16. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: An evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry.* 2018;24(3):390-408. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>
 17. Ricketts EJ, Sturm A, McMakin DL, McGuire JF, Tan PZ, Smalberg FB, et al. Changes in sleep problems across Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder treatment: Findings from the Multimodal Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(10):690-8. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0038>
 18. Stuckert G, O'Laughlin L, Brubaker B. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and sleep disturbances: Consideration of parental influence. *Behav Sleep Med.* 2012;10(1):41-53. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.636274>
 19. Stein MA, Weiss M, Hlavaty L. ADHD Treatments, sleep, and sleep problems: Complex associations. *Neurotherapeutics.* 2012;9(3):509-17. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0860-0>
 20. Huang Y-S, Tsai M-H, Guillemainault C. Pharmacological treatment of ADHD and the short and long term effects on sleep. *Curr Pharm Des.* 2011;17(15):1450-8. <https://doi.org/10.2174/138161211796197179>

21. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T. Actigraphy and parental ratings of sleep in children with ADHD. *Pediatr Sleep*. 2001;24(3):303. <https://doi.org/10.1093/sleep/24.3.303>
22. Corkum P, Panton R, Ironside S, MachPherson M, Williams T. Response: «Acute impact of immediate release methylphenidate administered three times a day on sleep in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder». *J Pediatr Psychol*. 2007;34(1):110-2. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn109>
23. Pliszka SR, Wilens TE, Bostrom S, Arnold VK, Marraffino A, Cutler AJ, et al. Efficacy and safety of HLD200, delayed-release and extended-release methylphenidate, in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(6):474-82. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0084>
24. Wechsler D. *WISC-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV*. Madrid, Spain: TEA Ediciones; 2005.
25. Soutullo C. Traducción al Español de la Entrevista Diagnóstica: Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia, Present & Lifetime Version (K-SADS-PL,1996). 1996. <http://www.cun.es/dms/cun/archivos/pdf/psiquiatria-psicologiamedica/KSADSEsp>.
26. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. *ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. New York, NY: The Guilford Press; 1998.
27. Conners C., Sitarenios G, Parker J., Epstein J. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998;26(4):257-68.
28. Achenbach TM, Rescorla L. *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families; 2001.
29. Bergwerff C, Luman M, Oosterlaan J. No objectively measured sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res*. 2016;25(5):534-40. <https://doi.org/10.1111/jsr.12399>

31. Owens J, Sangal R, Sutton V, Bakken R. Subjective and objective measures of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med.* 2009;10(4):446-56. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.03.013>
32. Solleveld MM, Schranter A, Baek HK, Bottelier MA, Tamminga HGH, Bouziane C, et al. Effects of 16 weeks of methylphenidate treatment on actigraph-assessed sleep measures in medication-naive children with ADHD. *Front Psychiatry.* 2020;11(February):1-9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00082>
33. Corkum P, Begum EA, Rusak B, Rajda M, Shea S, Macpherson M, et al. The effects of extended-release stimulant medication on sleep in children with ADHD. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020;29(1):33-43.
34. Poirier A, Corkum P. Night-to-night variability of sleep in children with ADHD and typically developing controls. *J Atten Disord.* 2018;22(10):942-6. <https://doi.org/10.1177/1087054715575065>
35. Chaput J-P. Sleep patterns, diet quality and energy balance. *Physiology and Behavior.* 2013; 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.09.006>

4.2 Efectos del tratamiento farmacológico estimulante sobre los patrones de actividad circadiana en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad

Miriam Sanabra González ^{a, b}, Tary Gómez-Hinojosa ^b, Jose Ángel Alda^{a*}

^a Attention Deficit Hyperactivity Disorder Unit of Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

^b Universitat de Ramon Llull, Barcelona, Spain

*Corresponding author at: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Unit of Hospital de Sant Joan de Déu

Email address: jalda@sjdhospitalbarcelona.org.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación (CEIC) de la Fundación Sant Joan de Déu con el número de permiso: CEIC PIC-17-11. Esta investigación involucra a participantes humanos, los cuales tuvieron que firmar un formulario de consentimiento para poder participar. No se declaran conflictos de interés.

Damos las gracias al Dr. Serrano y Dr. Sans por la ayuda en la recolección de material, a la Dra. Cambras por la ayuda en los análisis y a los pacientes y familias por su cooperación.

Abstract:

Introduction: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common mental disorders in childhood. The nuclear symptoms of ADHD are treated with stimulant medication such as methylphenidate; however, there's a lot of controversy regarding its side effects. *Objective:* To analyse the activity patterns in children with ADHD ($n=30$) during a period of 24h for 7 days, before and after taking pharmacological treatment with stimulants (methylphenidate) and observe the differences between the different presentations of ADHD (inattentive and combined subtype). *Material and Method:* A total of 30 children and adolescents (newly diagnosed with ADHD according to DSM-IV). Analyses were carried out through actigraphy, an instrument that allows us to monitor body movements by analysing movement patterns and differences between sleep and wakefulness. *Results:* There were significant differences before and after treatment showing higher activity levels in patients with ADHD before treatment, and a decrease in this situation after taking pharmacological treatment. There are also differences between inattentive and combined subtype, showing the last group, higher activity levels. *Conclusion:* The level of activation presented by ADHD subjects is higher before taking stimulant treatment, influencing circadian patterns, sleep and quality of life. Pharmacological treatments help to decrease the level of activation.

Keywords: ADHD. Actigraphy. Activity. Children. Methylphenidate. Stimulant treatment.

Resumen:

Introducción: El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos mentales más comunes en la infancia. Los síntomas nucleares del TDAH son tratados con tratamiento estimulante como el metilfenidato, aun así, existe mucha controversia respecto sus efectos secundarios. *Objetivo:* Analizar los patrones de actividad en niños con TDAH ($n=30$) durante un período de 24h durante 7 días, antes y después de tomar tratamiento farmacológico estimulante (metilfenidato), y observar si existen diferencias entre las diferentes presentaciones del TDAH (subtipo inatento y combinado). *Material y Método:* Un total de 30 niños y adolescentes (recién diagnosticados de TDAH según criterios diagnósticos DSM-IV) fueron evaluados a través de un actígrafo, un instrumento que permite monitorizar los movimientos

corporales analizando los patrones de movimiento y las diferencias entre sueño y vigilia. *Resultados:* Existen diferencias significativas antes y después de realizar tratamiento, mostrando niveles de actividad más altos en pacientes con TDAH antes de empezar tratamiento, y un decrecimiento de esta después de haber tomado tratamiento farmacológico. También existen diferencias entre los subtipos inatento y combinado, mostrando, el último grupo un nivel de actividad mayor. *Conclusiones:* El nivel de activación que presentan los sujetos con TDAH, es mayor antes de tomar tratamiento, influyendo en los patrones circadianos, sueño y calidad de vida. El tratamiento farmacológico ayuda a disminuir el nivel de activación.

Palabras clave: Actigrafía. Actividad. Niños. Metilfenidato. TDAH. Tratamiento estimulante.

Introducción

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que se inicia en la infancia y cuyas características principales, según el DSM-5 [1] son: la falta de atención, la hiperactividad y la impulsividad. En función de cómo se manifiesta este trastorno, se puede clasificar en: presentación combinada (falta de atención e hiperactividad-impulsividad), presentación predominante con falta de atención o presentación predominante con hiperactividad-impulsividad.

El TDAH es uno de los trastornos más comunes en la infancia con una prevalencia a nivel mundial 7,2% [2]. Y, según la Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (GPC)[3], presenta una importante comorbilidad con diferentes trastornos psiquiátricos que empeoran su curso clínico, su evolución y el pronóstico de ambos trastornos, por eso es imprescindible realizar un tratamiento adecuado.

El tratamiento más recomendado es un tratamiento multimodal, que incluye tratamiento psicopedagógico, psicológico y farmacológico [3]. Este último, incluye medicación estimulante como el metilfenidato (MPH) y lisdexanfetamina (LDX) y no estimulante como la atomoxetina (ATX) y la guanfacina [4], siendo la medicación estimulante el tratamiento de primera línea más común para el TDAH [5], mostrando una mejoría de los síntomas nucleares del TDAH [6]. Aun así, actualmente la eficacia de estos tratamientos ha sido cuestionada porque podría no abordar las necesidades de muchos niños con TDAH [7], causando reacciones adversas, como problemas del sueño o disminución del apetito.

El impacto del tratamiento farmacológico estimulante sobre el sueño es muy controvertido, ya que, nos encontramos con niños con TDAH con problemas de sueño, algunos de los cuales están bajo tratamiento estimulante, pero otros no. Estos problemas de sueño también podrían estar relacionados con trastornos circadianos, muy comunes en muchos trastornos psiquiátricos [8] sugiriendo que los trastornos cronobiológicos también pueden contribuir a la fisiopatología y la discapacidad asociadas con el TDAH [9,10].

Aunque, actualmente no existe evidencia para atribuir direccionalidad a las asociaciones entre el sueño, los factores circadianos y los síntomas del TDAH podría ser que a) el ritmo circadiano y la alteración del sueño aumentarían los síntomas del TDAH, b) que los síntomas del TDAH condujeran a cambios en el sueño y en los ritmos circadianos [11] o c) que los ritmos circadianos podrían ser moderados por la medicación estimulante alterando el patrón sueño-vigilia [11].

Los ritmos circadianos son patrones repetitivos fisiológicos que se repiten en períodos de 24h y son generados por un mecanismo de cronometraje endógeno [8] que permite que las personas sean más estables metabólicamente y fisiológicamente [12]. El núcleo supraquiasmático (SCN), también llamado el reloj biológico del cerebro [13], es el encargado de controlar los diferentes ritmos circadianos, entre otros el del sueño, regulando el ciclo sueño-vigilia, uno de los ritmos circadianos más importantes y observables que presentan todos los organismos [14].

El buen funcionamiento de los ritmos circadianos es esencial para la salud y bienestar de todos los organismos, incluyendo a los seres humanos [14] y la modificación o alteración de estos podría causar alteraciones en la calidad de vida de las personas [15], afectando el estado de ánimo, la atención, el comportamiento y el rendimiento escolar [16]. Esta modificación de los ritmos circadianos podría ser modulada por ciertos fármacos, tales como los psicoestimulantes [17], ya que estos aumentan el estado de alerta. Es más, cuando este tipo de fármacos son administrados durante la tarde, podrían influir no solo durante el día sino también por la noche, mostrando dificultades para acostarse al mantenerse activa la sustancia en el cuerpo del niño [18].

Hay estudios que demuestran que el tratamiento con MPH provoca cambios en los ritmos circadianos en roedores [8,10,17], actuando sobre el sistema dopaminérgico, involucrado en el control circadiano [18], pero existen pocos estudios que midan estos cambios en los ritmos circadianos en niños con TDAH bajo tratamiento farmacológico. Uno de ellos es el de Ironside, Davidson, & Corkum [19], donde a través de un actígrafo se observaron interrupciones en el ritmo sueño-vigilia después de haber tomado tratamiento estimulante en una muestra de 16 niños con TDAH.

Los actígrafos, son dispositivos que se utilizan para estudiar los patrones de sueño / vigilia y que registran continuamente la actividad física, su intensidad y duración, la luz y la temperatura durante 24h al día, durante días o semanas, y pueden describir el ritmo de actividad de 24 horas y resaltar la presencia de posibles alteraciones en el sueño [20] detectando y almacenando estos datos de actividad para su posterior análisis [21]. Es una buena opción para estudiar los cambios en el sueño en niños porque es una técnica no invasiva y permite recolectar información en un ambiente natural [19].

Después de todo lo descrito, el objetivo de este estudio es explorar los patrones de actividad circadiana en sujetos con TDAH y observar si existen cambios en la actividad motora de estos pacientes después de tomar tratamiento farmacológico estimulante (metilfenidato de liberación modificada y prolongada). La hipótesis principal es que después de realizar tratamiento durante 3 meses habrá un decrecimiento en los patrones de actividad motora influyendo en los parámetros del sueño.

Material y Método

Participantes

La muestra estuvo compuesta inicialmente por 66 niños y adolescentes recientemente diagnosticados de TDAH sin tratamiento previo de acuerdo con el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) (American Psychiatric Association (APA), 2013). Los pacientes fueron reclutados en la unidad de TDAH del departamento de Salud Mental de niños y adolescentes del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona). La edad mínima de los participantes fue de 6 años y la máxima de 16 años. Los criterios de inclusión fueron: cumplir criterios diagnósticos del DSM-IV para TDAH, una puntuación en ADHD-RS IV (versión padres) mayor de 1,5 desviaciones estándar, según la edad normativa para el subtipo de diagnóstico [22] y no haber tomado tratamiento farmacológico previo a la entrada en el estudio. La presencia de TDAH y comorbilidades se confirmó aplicando la entrevista semiestructurada K-SADS PL [23]. Los criterios de exclusión fueron tener un cociente intelectual menor de 70 en WISC-IV [24], psicosis o trastornos generalizados del desarrollo.

Instrumentos

El diagnóstico de TDAH o de posibles comorbilidades fue determinado por clínicos experimentados a través de una entrevista clínica y la K-SADS-PL (Programa Kiddie para trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar - Presente y vida útil, 1999). K-SADS-PL [23] es una entrevista de diagnóstico semiestructurada diseñada para evaluar episodios de psicopatología presentes y pasados en niños y adolescentes según los criterios del DSM-IV. Se usó el WISC-IV [24] para determinar el coeficiente intelectual; ADHD Rating-Scale-IV (ADHD RS-IV) escala de evaluación del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en español [22] y la escala de evaluación de Conners revisada [25] para evaluar los síntomas del TDAH. Estas dos últimas escalas se entregaron a padres y a profesores. Además, completaron una serie de cuestionarios para proporcionar información adicional: Child Behavior Checklist (CBCL) [26] lista de verificación del comportamiento infantil funcionamiento conductual y emocional del niño en sujetos de entre 6 y 18 años, Escala de alteraciones del sueño en la infancia [27] para evaluar los trastornos del sueño junto a un diario del sueño (desarrollado por profesionales clínicos del hospital) para registrar cualquier anomalía en la rutina diaria del sueño y una entrevista sociodemográfica.

Evaluación parámetros actividad motora

Actígrafo

Se utilizó el actígrafo ActiSleep (ActiGraph, Pensacola, FL, EE. UU.) un instrumento validado que nos permite monitorizar los movimientos corporales analizando los patrones de movimiento y las diferencias entre sueño y vigilia. Los sujetos lo llevaron en la muñeca no dominante 24h, durante 7 días consecutivos, pudiendo retirar el actígrafo para la ducha o el baño.

Posteriormente los datos se trataron mediante un análisis matemático y estadístico de las variables rítmicas, los cuales se detallan a continuación:

a) *Análisis de la forma de onda:* Se utiliza especialmente en series uniformemente muestreadas con un número bastante elevado de ciclos completos: 10 o más. Es decir, se forma una onda con un promedio de tiempo determinado. En nuestro caso, se determinó el perfil diario, de 24 horas para cada uno de los sujetos del estudio.

La observación y el análisis de la onda promedio permiten determinar algunas de las características importantes del ritmo como la duración de la fase alfa (actividad) y rho (reposo).

b) *Ajuste a una función sinusoidal o método del cosinor*: cuando analizamos un ritmo circadiano del que se desconoce su naturaleza su única suposición que se puede aceptar es que las fluctuaciones se repiten en una periodicidad de 24 horas, pero no se puede decir nada sobre la forma de onda o perfil diario de dicha variable. Entonces se usa una función sinusoidal- El ajuste a una función cosinusoidal (método cosinor) permite obtener la amplitud de la oscilación y la acrofase.

En la Tabla 1; se muestran las variables circadianas calculadas, que han sido utilizadas para el estudio. Dichas variables se obtuvieron utilizando el paquete integrado para el análisis de series temporales “Temps” (Diez-Noguera 1999).

Procedimiento

El presente estudio fue aprobado por el comité ético (CEIC) del Hospital de Sant Joan de Déu. Los participantes debían cumplir con los criterios de inclusión / exclusión y los padres / tutores debían firmar un consentimiento informado para participar. Se obtuvieron datos demográficos y clínicos de ambos sujetos y padres. De los 66 sujetos reclutados de la muestra inicial solo 30 accedieron a realizar un retest 3 meses después habiendo realizado tratamiento farmacológico estimulante. Por lo tanto, toda la evaluación, desde la primera hasta la última visita, duró aproximadamente 4 meses aproximadamente, tratándose de un estudio longitudinal. Ver Figura 1. Los participantes siguieron el tratamiento habitual recomendado para TDAH recetado por los psiquiatras de Sant Joan de Déu de acuerdo con las recomendaciones de la Guía Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños y adolescentes, con una dosis media diaria de 0,58 mg/kg de metilfenidato. Aquellos pacientes que no realizaron tratamiento farmacológico o que lo empezaron con otro tipo de fármacos por ejemplo atomoxetina fueron excluidos del estudio. También se solicitó a los pacientes, el control de peso y altura, signos vitales y un registro efectos secundarios.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), mientras que las variables categóricas se expresaron a través de porcentajes. Se realizó un primer análisis con el grupo con TDAH para observar si existían diferencias antes y después de tomar tratamiento farmacológico a través de la prueba T para muestras relacionadas comparando los resultados entre el pre y el post tratamiento. Posteriormente, se realizó un segundo análisis utilizando T muestras independientes, para comparar las diferencias entre grupos de TDAH (inatento y combinado) y ver si existían diferencias en función del subtipo, antes y después de haber tomado tratamiento. La dosis media se calculó sumando la dosis total de metilfenidato de cada uno de los pacientes dividido por el peso de cada paciente.

Se realizaron los análisis con el programa estadístico SPSS (versión 24.0) con un nivel de significación de $p < .05$.

Resultados

Características

La muestra incluyó un grupo con TDAH compuesto por 60 niños y adolescentes predominantemente varones (56,7 %) con una edad promedio de 9.36 ± 2.89 años, recientemente diagnosticados de TDAH (naïve). A través de K-SADS-PL se confirmó el diagnóstico de todos los participantes del grupo de TDAH y la presencia de comorbilidades como trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, trastornos alimentarios o trastornos del comportamiento. Se muestran las características demográficas del grupo en la Tabla 2. Todos los pacientes recibieron una dosis media diaria de 0,58 mg/kg de metilfenidato (80% metilfenidato de liberación prolongada: Concerta, y el 20% de liberación modificada: Medikinet y Equasym).

Parámetros de actividad Grupo TDAH basal y retest

De la muestra inicial del grupo de casos ($n=60$), 30 sujetos iniciaron tratamiento farmacológico estimulante (metilfenidato) con una dosis media 0,58 mg/kg. Tres meses después de estar en tratamiento se ofreció un retest a este grupo de pacientes para observar

las diferencias entre la evaluación basal y 3 meses de estar bajo tratamiento estimulante (Figura 2).

Al comparar este grupo de pacientes en la evaluación basal y después del tratamiento se observan diferencias significativas en diversas áreas (Tabla 3). Encontramos que los sujetos presentan mayor actividad (MESOR) antes de realizar tratamiento farmacológico estimulante: TDAH basal $2702,76 \pm 427,20$ vs TDAH post tratamiento $2272,89 \pm 636,14$; $p = .001$ (ver Figura 2), y que el tramo de horas donde existen mayores diferencias a nivel de actividad comprende entre las 8:00 y las 13:00 am ($p = .007$), las 13:00 y las 17:00 pm ($p = .001$) y las 18:00 y las 23:00 pm ($p = .001$), siendo el tramo de 00:00-7:00 pm el único tramo donde no existen diferencias.

Podemos observar que, aunque exista diferencias en cuanto a la media de actividad (MESOR), el pico de máxima actividad (acrofase) es parecido antes y después de tomar tratamiento, sin existir diferencias significativas: TDAH basal: $15:55h \pm 79,79$ vs TDAH post tratamiento $15:26 \pm 43,44$; $p = .148$. Y que, existe mayor variabilidad intradiaria (VI) después de haber tomado tratamiento, obteniendo diferencias significativas: TDAH basal: $0,37 \pm 0,06$ vs TDAH post tratamiento: $0,41 \pm 0,07$; ($p = .011$). VI cuantifica la fragmentación de los períodos de descanso y actividad; un aumento de la variabilidad en este caso después de haber tomado tratamiento estimulante indica transiciones múltiples entre períodos de descanso y actividad y por lo tanto un sueño más fragmentado y menos estable.

En conclusión, encontramos que existe una bajada de actividad durante todo el día después de haber realizado tratamiento farmacológico con estimulantes, sugiriendo más estabilidad rítmica pero un sueño más fragmentado.

Diferencias subtipo TDAH (combinado e inatento) en parámetros de actividad

De los 30 sujetos con TDAH que tomaron tratamiento estimulante y accedieron a realizar el retest, 18 de los pacientes tenían diagnóstico de TDAH combinado y 12 TDAH inatentos, por lo tanto, se realizó un análisis con los dos grupos comparando antes y después de realizar tratamiento para ver si existían diferencias entre ellos. Se observaron diferencias significativas antes de haber tomado tratamiento en cuanto a la media de actividad (MESOR): grupo combinado $2842,12 \pm 401,55$ vs grupo inatento

2479,96±434,46, mostrando más actividad el grupo combinado ($p=.026$). Aun así, después de tomar tratamiento farmacológico vemos que la media de actividad baja, sobre todo en el grupo combinado llegando a estabilizarse y por lo tanto sin existir diferencias significativas entre grupos: grupo combinado 2425,13±675,12 vs grupo inatento 1978,83 ± 553,29; $p=.068$. En cuanto a los tramos de horas, vemos que no existen diferencias y que la actividad es similar entre los dos grupos antes de tomar medicación, en cambio después de realizar tratamiento farmacológico vemos sí que existen diferencias significativas entre las 8:00 y las 13:00 am mostrando más actividad durante la primera hora del día el grupo combinado ($p=.028$). Ver tabla 4.

Discusión

Existen pocos estudios que describan el ritmo de la actividad durante un período de 24h durante 7 días seguidos en niños y adolescentes con TDAH, analizando las diferencias antes y después de haber tomado tratamiento farmacológico estimulante con (metilfenidato) durante 3 meses. El actígrafo es un instrumento validado que nos ha permitido evaluar parámetros del sueño y de actividad [28] de forma no invasiva en un ambiente natural.

Los resultados obtenidos antes y después de tomar tratamiento farmacológico estimulante en pacientes con TDAH, muestran diferencias significativas en prácticamente todas las áreas, mostrando un decrecimiento del nivel de actividad general durante todo el día, y sugiriendo que los efectos de la medicación estimulante tienen un impacto sobre los ritmos diurnos [10], influyendo en el comportamiento de los sujetos durante el día.

El único tramo donde no se han encontrado diferencias significativas es el tramo de horas comprendido entre las 00:00-7:00 am, ya que los posibles efectos de la medicación estimulante quedan reducidos durante la tarde-noche [29]. El hecho de que durante la noche queden reducidos los efectos de la medicación estimulante podría conducir a una mayor actividad nocturna y, por lo tanto, a una privación del sueño. Afectando al estado general de salud y produciendo deficiencias cognitivas, fatiga en el aprendizaje, en la capacidad de atención y memoria a largo plazo [30].

En cuanto al pico de máxima actividad (acrofase), no se observan cambios significativos a diferencia del estudio de Ironside et al., [19] donde el pico de máxima actividad se

retrasó en pacientes que habían tomado tratamiento estimulante. Estos cambios en el ritmo circadiano (retraso acrofase) podrían explicar los síntomas de insomnio inicial que experimentan algunos niños que reciben tratamiento farmacológico [31], resultando en una duración del sueño más corta [19]. En cambio, en este estudio no se han encontrado alteraciones en acrofase y tampoco una reducción del sueño. Estos hallazgos son significativos, ya que, en ambos estudios los sujetos estuvieron bajo tratamiento estimulante. Estas diferencias observadas entre resultados, son posiblemente consecuencia de las diferencias en la administración y vida media de los fármacos. Mientras que, en el estudio de Ironside et al., [19] se utilizó metilfenidato de liberación inmediata, siendo las 16:00 la última dosis administrada del día, en nuestro estudio se administró metilfenidato de liberación modificada o prolongada, tomando una única dosis diaria a primera hora de la mañana. La forma de administración y los efectos de la medicación, por lo tanto, difieren en cuanto a sus efectos. Se observó que aquellos sujetos que habían tomado metilfenidato de liberación inmediata, con una última dosis durante la tarde habían experimentado insomnio inicial, posiblemente porque la medicación no se había metabolizado. En cambio, en nuestro estudio se administró metilfenidato de liberación modificada o prolongada tomando únicamente una dosis diaria a primera hora de la mañana y desapareciendo este insomnio inicial. Estos resultados sugieren una posible solución al insomnio inicial que padecen muchos pacientes bajo tratamiento estimulante, administrando una sola dosis diaria durante la mañana. Aun así, aunque no se observó insomnio inicial, sí que se observó un sueño más fragmentado y menos estable, pudiendo ser un efecto rebote de la medicación. Como se ha observado en otros estudios, la posibilidad de rebote de la medicación aumentaban provocando menos estabilidad durante el sueño, si solo se administraba una dosis del fármaco durante la mañana [33].

Por último, las diferencias entre subtipos de TDAH (inatento y combinado) antes de tomar tratamiento, muestran niveles de actividad significativamente más altos en pacientes con TDAH combinado que inatento. Estudios como el de Charrier et al., [30] observaron que los pacientes con TDAH combinado presentaban más alteraciones del sueño que aquellos con subtipo inatento, mostrando correlación entre los síntomas del TDAH combinado y el sueño [34]. En cambio, bajo tratamiento farmacológico los niveles de actividad se reducen, sobre todo en el caso de TDAH-combinado, mostrando un decrecimiento del nivel de actividad (MESOR) y como consecuencia, no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos.

En cuanto a las horas del día, el único tramo de horas donde se han encontrado diferencias significativas es el tramo comprendido entre las 8:00 y 13:00 (primera hora del día) después de realizar tratamiento farmacológico, donde los pacientes con TDAH combinado muestran un nivel de actividad superior. Estos resultados son parecidos a otros estudios donde pacientes con TDAH inatento mostraban síntomas de hipersomnia primaria, es decir mayor somnolencia diurna y menor actividad a diferencia de los pacientes con TDAH combinado [34]. Estudios como el de Dickerson et al. [35] sugieren que analizar el sueño podría ser una dimensión adicional y potencialmente importante que diferencie los subtipos de TDAH combinado e inatento, ya que estos, son diferentes no solo en cuanto a sintomatología, si no también, en cuanto al sueño.

Existen una serie de limitaciones en este estudio que deberían tenerse en cuenta de cara a futuros estudios. No se tuvieron en cuenta otros parámetros circadianos como la melatonina, el cortisol y la temperatura los cuales también pueden influir en los patrones de ritmo circadiano [36]. Y cuando se realizó el análisis con tratamiento farmacológico solo se realizó el análisis con aquellos que tomaban tratamiento estimulante, excluyendo aquellos que realizaban tratamiento con otros fármacos. De cara a futuros estudios sería interesante hacer una distinción entre estimulantes y no estimulantes como el estudio de Coogan et al., [13] donde observaron que el tratamiento farmacológico (con estimulantes o sin) tiene un impacto sobre los ritmos circadianos en pacientes con TDAH. Por último, el tamaño muestral de pacientes fue reducido ($n=30$), reduciendo el poder estadístico y la interpretación de los resultados.

No obstante, este estudio tiene varias fortalezas, como el hecho de que todos los casos incluidos en la primera fase del estudio eran naïve, es decir, sin tratamiento farmacológico previo. Además, se han utilizado métodos objetivos como la actigrafía que nos ha permitido estudiar el sueño en su medio natural durante 7 días. También se han controlado las siguientes variables de confusión edad y comorbilidad y la posibilidad de hacer un retest nos ha permitido atribuir causalidad.

Conclusiones

En este estudio hemos podido observar que los patrones de actividad circadiana de sujetos con TDAH se ven alterados después de realizar tratamiento farmacológico estimulante (metilfenidato) durante tres meses, existiendo un decrecimiento de la actividad en general

y sugiriendo un posible impacto en la actividad circadiana de estos sujetos. En cuanto al sueño, hemos podido observar que no existe una alteración cualitativa de éste después de tomar tratamiento estimulante, pero que el sueño es más fragmentado y menos estable posiblemente debido al efecto rebote de la medicación. A parte, este nivel de activación que presentan los sujetos con TDAH antes de tomar tratamiento, podría influir en los patrones circadianos, en el sueño y en el día a día exacerbando los síntomas nucleares del TDAH, afectando a su calidad de vida y contribuyendo a desarrollar comorbilidades [37]. Estos hallazgos podrían permitir utilizar los patrones circadianos como una herramienta clínica para ayudar en el diagnóstico de TDAH o para explorar futuras líneas de investigación como tratamiento del TDAH [9], teniendo en cuenta que el 50-80% de los niños y adolescentes con TDAH presentan problemas del sueño [38].

Financiaciones

El presente trabajo ha sido financiado por la beca PI11/2009 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, España. Miriam Sanabra González recibió ayudas pre-doctorales por Fundació Banc Sabadell, España.

Agradecimientos

Damos las gracias al Dr. Serrano y Dr. Sans por la ayuda en la recolección de material, a la Dra. Cambras por la ayuda en los análisis y a los pacientes y familias por su cooperación.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. 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.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Practica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Guía de Practica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el

- Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2017 Guías de Práctica Clínica en el SNS.
4. Vázquez-Justo E, Piñon A. THDA y Trastornos Asociados [Internet]. Institute for Local Self-Government and Public Procurement Maribor. 2017. 1–159 p. Available from:
https://www.researchgate.net/profile/Adolfo_Pinon_Blanco/publication/321490376_TDAH_y_Trastornos_asociados/links/5a2e6205a6fdccfbf89bd64/TDAH-y-Trastornos-asociados.pdf#page=93
 5. Steingard R, Taskiran S, Connor DF, Markowitz JS, Stein MA. New Formulations of Stimulants : An Update for Clinicians. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(5):324–39.
 6. Robb AS, Findling RL, Childress AC, Berry SA, Belden HW, Wigal SB. Efficacy, Safety, and Tolerability of a Novel Methylphenidate Extended-Release Oral Suspension (MEROS) in ADHD. *J Atten Disord*. 2017;21(14):1180–91.
 7. Catalá-López F, Hutton B. Comment Digital health interventions for children with ADHD. *Lancet Digit Heal* 2020. 2020;7500(20):1–2.
 8. Baird AL, Coogan AN, Kauffling J, Barrot M, Thome J. Daily methylphenidate and atomoxetine treatment impacts on clock gene protein expression in the mouse brain. *Brain Res*. 2013;1513:61–71.
 9. Coogan AN, McGowan NM. A systematic review of circadian function , chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. 2017;9(3):129–47.
 10. Algahim MF, Yang PB, Wilcox VT, Burau KD, Swann AC, Dafny N. Prolonged methylphenidate treatment alters the behavioral diurnal activity pattern of adult male Sprague-Dawley rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;92(1):93–9.
 11. Van der Heijden K., Stoffelsen R., Pompa A, Swaab H. Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention - deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;27(1):99–111.

12. Glazer K, Reid KJ. Circadian Misalignment and Health. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(2):139–54.
13. Coogan A., Schenk M, Palm D, Uzoni A, Grube J, Tsang A., et al. Impact of adult attention deficit hyperactivity disorder and medication status on sleep / wake behavior and molecular circadian rhythms. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(7): 1198-1206.
14. Dafna W, Santiseban JA, Gruber R. Sleep disorders in patients with ADHD : impact and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:453–80.
15. Fargason RE, Fobian AD, Hablitz LM, Jodi R, White BA, Cropsey KL, et al. Correcting delayed circadian phase with bright light therapy predicts improvement in ADHD symptoms: A pilot study. *Psychiatry Res*. 2017;91:105–10.
16. Kidwell KM, Van Dyk TR, Lundahl A, Nelson TD. Stimulant Medications and Sleep for Youth With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6):1144–53.
17. Antle MC, Diepen HC Van, Deboer T, Pedram P, Rodrigues R, Meijer JH. Methylphenidate Modifies the Motion of the Circadian Clock. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:2446–55.
18. Korman M, Palm D, Uzoni A, Faltraco F, Tucha O, Thome J, et al. ADHD 24/7: Circadian Clock Genes, Chronotherapy and Sleep/Wake Cycle Insufficiencies in ADHD. *World J Biol Psychiatry*. 2018;21(3):156-171.
19. Ironside S, Davidson F, Corkum P. Circadian motor activity affected by stimulant medication in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res*. 2010;19(4):546–51.
20. Tonetti L, Conca A, Giupponi G, Natale V. Circadian pattern of motor activity in adults with attention-deficit / hyperactivity disorder. *Chronobiol Int*. 2017;1–6.
21. 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. *Am Acad sSeep Med Rev Pap*. 2003;26(3):342–92.
22. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD Rating Scale—IV:

- Checklists, norms, and clinical interpretation. Guilford P. New York, NY, US; 1998.
23. Soutullo C. Traducción al Español de la Entrevista Diagnóstica: Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia. Present & Lifetime Version (K-SADS-PL,1996). 1996.;
 24. Wechsler D. WISC-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV. 2a ed. Madrid: TEA; 2007.
 25. Conners C., Sitarenios G, Parker J., Epstein J. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol.* 1998;26(4):257–68.
 26. Achenbach TM, Rescorla L. *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles.* Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families; 2001.
 27. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, 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):251–61.
 28. Melegari MG, Sette S, Vittori E, Mallia L, Devoto A, Lucidi F, et al. Relations Between Sleep and Temperament in Preschool Children With ADHD. *J Atten Disord.* 2018;24(4):535–44.
 29. Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev.* 2004;8(5):379–402.
 30. Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, Tordjman S. Clock Genes and Altered Sleep – Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2017;18(938):1–22.
 31. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T. Actigraphy and Parental Ratings of Sleep in Children with ADHD. *Pediatr Sleep.* 2001;24(3):303.
 32. Schwartz G, Ben Amor L, Grizenko N, Lageix P, Baron C, Boivin DB, et al.

- Actigraphic monitoring during sleep of children with ADHD on methylphenidate and placebo. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(10):1276–82.
33. Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK, Someren EJW Van. Hyperactive Night and Day? Actigraphy Studies in Adult ADHD : a Baseline Comparison and the Effect of Methylphenidate. *Methylphenidate sleep ADHD*. 2007;30(4):433-42.
 34. Coogan AN, Baird AL, Popa-wagner A. Circadian Rhythms and Attention Deficit Hyperactivity. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2016;67:74–81.
 35. Mayes S, Calhoun S, Bixler E, Vgontzas A, Mahr F, Hillwig-Garcia J et al. ADHD Subtypes and Comorbid Anxiety, Depression, and Oppositional-Defiant Disorder: Differences in Sleep Problems. 2009;34(3):328-337.
 36. Bijlenga D, Van Someren E, Gruber R, Bron T, Kruithof F, Spanbroek E, et al. Body temperature, activity and melatonin profiles in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep : a case–control study. *Eur Sleep Res Soc*. 2013;22(6):607-16.
 37. Chamorro M, Lara JP, Insa I, Espadas M, Alda Díez JÁ. Evaluación y tratamiento de los problemas de sueño en niños diagnosticados de trastorno por déficit de atención/hiperactividad: Actualización de la evidencia. *Rev Neurol*. 2017;64(9):413–21.
 38. Cortese S, Faraone S V., Konofal E, Lecendreux M. 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.

Tabla 1

Definición de las variables circadianas calculadas para caracterizar la actividad motora.

Variable	Definición
Mesor	Valor medio del ritmo de actividad motora ajustado a una función coseno
F	Acrophase, Tiempo del valor máximo de la curva ajustada del coseno en relación con las 00:00h
Amplitud	Diferencia entre el valor máximo (o mínimo) del coseno y el MESOR
00:00-7:00 8:00-13:00 13:00-17:00 18:00-23:00	Media de las medidas de la actividad motora realizadas en intervalos de un minuto durante los siguientes períodos de tiempo: 00:00-7:00, 8:00-13:00, 13:00-17:00 y 18:00-23:00 horas respectivamente.
Variabilidad intradiaria (IV)	Cuantifica la fragmentación de los períodos de descanso y actividad; una alta variabilidad intra diaria indica transiciones múltiples entre períodos de descanso y actividad, sus valores oscilan entre valores de 0 (cuando la onda era perfectamente sinusoidal) y 2 (ruido gaussiano).

Tabla 2*Características generales de 60 sujetos con déficit de atención e hiperactividad (TDAH)*

Características	Casos TDAH (n=60) $\bar{X} \pm DS$
Edad	9.32 \pm (2.82)
Hombres, % (n)	56.7 \pm (34)
Peso (kg)	38.14 \pm (16.20)
Altura (cm)	136.49 \pm (16.79)
IMC, kg/m ²	19.46 \pm (4.30)
IMC z-score	0.69 \pm (1.09)
CIT	95.67 \pm (18.23)
TDAH-Inatención, % (n)	36,7% (22)
TDAH-Combinado, % (n)	55% (33)
TDAH-Hiperactivo, % (n)	8,3% (5)
Trastornos afectivos, % (n)	3,3 (2)
Ansiedad, % (n)	31,7% (19)
Trastornos de conducta, % (n)	3,3% (2)
T. alimentarios, % (n)	1,7% (1)

Nota. Los datos se muestran como media y DE=Desviación estándar, a menos que se indique lo contrario. TDAH=Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, IMC= Índice de masa corporal, IMC =Índice de masa corporal Zscore, CIT= Coeficiente intelectual. ADHD-Rating Scale (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, IV edición).

* $p < .05$.*

Tabla 3

Parámetros de actividad motora grupo TDAH antes y después de tomar tratamiento farmacológico estimulante

Variables	TDAH basal (n=30) $\bar{x} \pm DS$	TDAH post tratamiento (n=30) $\bar{x} \pm DS$	p
MESOR	2702,76 \pm (427,20)	2272,89 \pm (636,14)	.001*
Acrofase (F)	15:55 \pm (79,79)	15:26 \pm (43,44)	.148
Amplitud	2663,41 \pm (660,83)	2166,04 \pm (783,90)	.001*
Variabilidad Intradiaria (IV)	0,37 \pm (0,06)	0,41 \pm (0,07)	.011*
00:00-7:00	309,20 \pm (427,11)	205,59 \pm (126,73)	.183
8:00-13:00	3895,58 \pm (1022,23)	3456,14 \pm (1226,74)	.007*
13:00-17:00	4550,31 \pm (1156,91)	3854,36 \pm (1276,83)	.001*
18:00-23:00	3781,99 \pm (951,52)	2978,72 \pm (937,21)	.001*

Nota. Los datos se muestran como media y DE= Desviación estándar a excepción de Acrofase expresada a través de horas. TDAH= Trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

* $p < .05$.

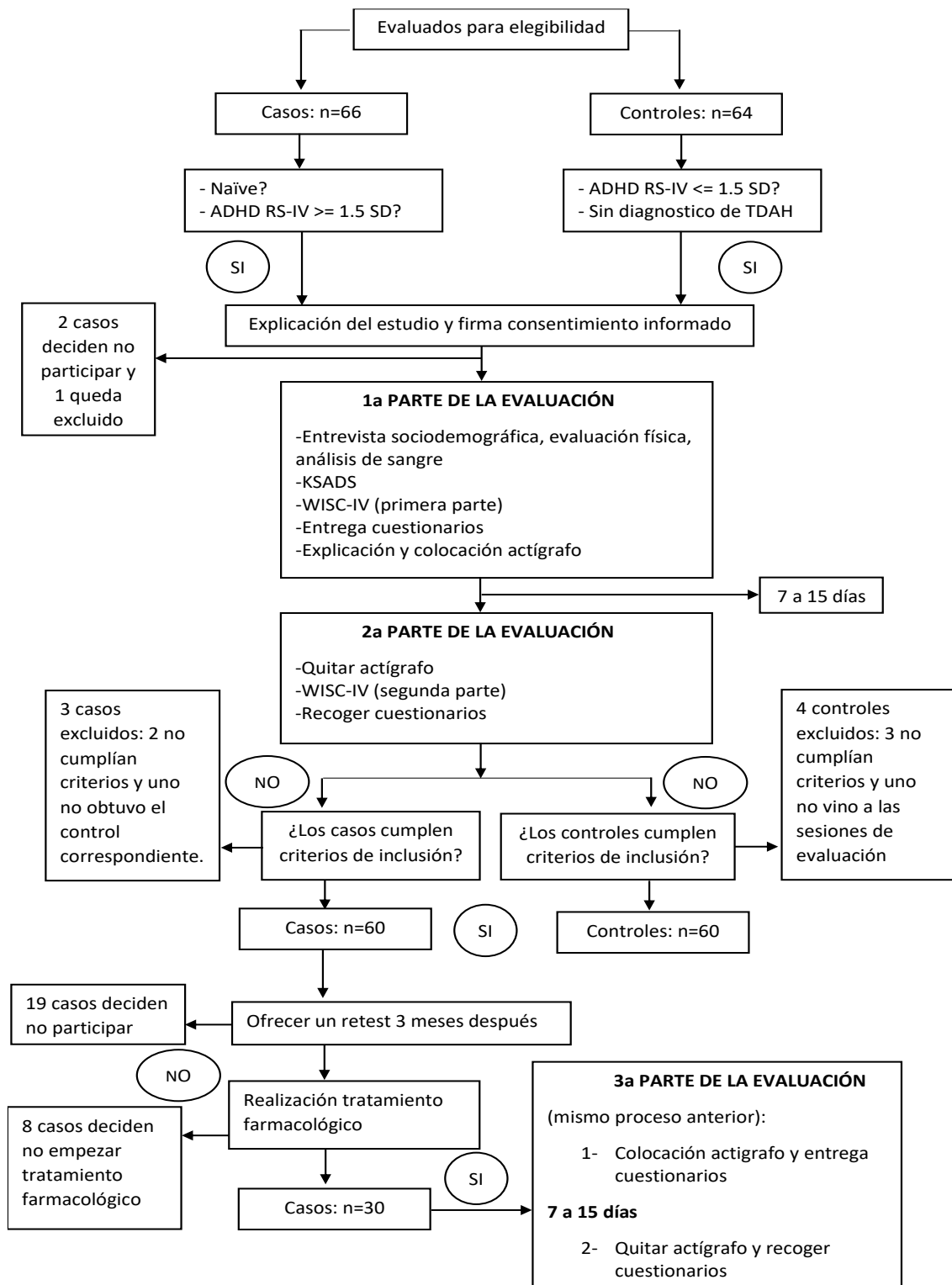
Tabla 4

Parámetros de actividad motora entre subtipos de TDAH (inatento y combinado) antes y después de tomar tratamiento farmacológico estimulante

Variables	Basal		<i>p</i>	Post tratamiento		<i>p</i>
	Inatento (<i>n</i> =12) $\bar{X} \pm DS$	Combinado (<i>n</i> =18) $\bar{X} \pm DS$		Inatento (<i>n</i> =12) $\bar{X} \pm DS$	Combinado (<i>n</i> =18) $\bar{X} \pm DS$	
MESOR	2479,96 ± (434,46)	2842,12 ± (401,55)	.026*	1978,83 ± (553,29)	2425,13 ± (675,12)	.068
Acrofase (F)	15,80 ± (43,18)	15:45 ± (103,15)	.521	15:52 ± (50,25)	15:11 ± (40,93)	.159
Amplitud	2400,09 ± (657,60)	2803,50 ± (683,73)	.119	1792,56 ± (751,47)	2299,00 ± (783,63)	.089
Variabilidad Intradiaria (IV)	0,38 ± (0,05)	0,37 ± (0,07)	.509	0,43 ± (0,09)	0,41 ± (0,06)	.547
00:00-7:00	244,16 ± (122,26)	381,47 ± (575,33)	.425	249,28 ± (174,73)	195,49 ± (85,79)	.270
8:00-13:00	3422,74 ± (843,29)	4129,75 ± (1074,03)	.066	2812,47 ± (1047,98)	3811,66 ± (1227,52)	.028*
13:00-17:00	4224,31 ± (1177,77)	4723,87 ± (1231,61)	.278	3392,84 ± (1266,94)	3999,22 ± (1340,69)	.225
18:00-23:00	3579,08 ± (802,27)	3908,09 ± (1065,77)	.371	2577,13 ± (756,23)	3202,88 ± (1022,20)	.081

Nota. Los datos se muestran como media y DE= Desviación estándar a excepción de Acrofase expresada a través de horas. TDAH= Trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

* $p < .05$.



4.3- Deficient emotional self-regulation (DESR) and sleep problems in ADHD with and without pharmacological treatment

Miriam Sanabra ^{a, b}, Tary Gómez-Hinojosa ^b, Núria Grau ^a, Jose Ángel Alda^{a*}

^a Attention Deficit Hyperactivity Disorder Unit of Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

^b Universitat de Ramon Llull, Barcelona, Spain

*Corresponding author at: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Unit of Hospital de Sant Joan de Déu

Email address: jalda@sjdhospitalbarcelona.org.

Abstract

Objective: The purpose of this study is to analyse DESR and its influence on sleep parameters in 3 different groups of children and adolescents: a group newly diagnosed with ADHD naïve, a group with ADHD under pharmacological treatment and a control group.

Method: Subjects were a total of 327 children and adolescents. Two groups diagnosed with ADHD: 108 medication-naïve and 80 under pharmacological treatment; and one group with 136 healthy subjects. DESR was defined using anxious/depressed, attention problems and aggressive behaviours (AAA) scales from the Child Behaviour Checklist (CBCL), and sleep through the Sleep Disturbance Scale for Children.

Results: Significant differences were found comparing the 3 groups ($p=.001$), with a significantly higher profile on DESR in ADHD subjects, especially those who did not undergo treatment, and a positive correlation between DESR and sleep.

Conclusion: Children and adolescents with ADHD without treatment present higher DESR than healthy controls and consequently higher sleep problems.

Introduction

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a childhood neurodevelopmental disorder with an estimate worldwide prevalence of 7.2% (Thomas, Sanders, Doust, Beller, & Glasziou, 2015) and 6.8% in Spain (Catalá-López et al., 2012). The core symptoms of ADHD consist of inattention, hyperactivity and impulsiveness (American Psychiatric Association [APA], 2014), and they are associated with significant impairment across social, cognitive, academic, behavioural and family functioning (Graziano & Garcia, 2016; Posner, Polanczyk, & Sonuga-Barke, 2020).

ADHD has traditionally been considered a cognitive and executive function disorder (Barkley, 1997). However, several studies state that emotional problems are highly prevalent in children and adolescents with ADHD (Anastopoulos et al., 2011; Barkley & Murphy, 2009; Baykal & Nalbantoglu, 2019; Biederman et al., 2012; Bunford, Evans, & Langberg, 2018; Donfrancesco, Innocenzi, Marano, & Biederman, 2012; Reimherr et al., 2010; Shaw et al., 2014; Straingaris & Goodman, 2008) and are associated with more severe clinical picture and poorer prognosis (Masi, Muratori, Manfredi, Pisano, & Milone, 2015). Emotion problems include constructs such as emotional impulsiveness (EI) and deficient emotional self-regulation (DESR) (Barkley, 2015), but the way to measure the latter is not clear. Mick and colleagues (Mick, Biederman, Faraone, Murray, & Wozniak, 2003) reported that consistent elevation (over >2 Standard Deviations [SD]) in the Child Behaviour Checklist (CBCL) attention problems, anxiety/depression and aggressive behaviour syndrome scales (CBCL-AAA) could discriminate children with and without paediatric bipolar disorder. More recent findings suggest that an intermediate profile comprising intermediate elevations (<1 and >2 SD) could adequately capture the clinical concept of DESR (CBCL-DESR) (Baykal & Nalbantoglu, 2019; Biederman et al., 2012; Donfrancesco et al., 2014; Hudziak et al., 2005; Kutlu, Ardic, & Ercan, 2017; Masi et al., 2015; Spencer et al., 2011).

Deficient emotional self-regulation (DESR) has a central role in the conceptualization of ADHD (Barkley, 2015; Faraone et al., 2019; Graziano & Garcia, 2016). Emotional impulsiveness, difficulties inhibiting inappropriate response, problems refocusing attention and disorganization of coordinated action in response to emotional activation

(Barkley & Murphy, 2009), resulting in extreme responses that would be considered inappropriate for the developmental age of the person (van Stralen, 2016), are considered characteristics of DESR in the framework of ADHD. Some of these symptoms mentioned above as impulsiveness or inattention can be reduced with pharmacological treatment (Faraone, 2009), but the empiric evidence of the efficacy of pharmacological treatment in the symptoms of emotional dysregulation are controversial.

The current drug treatment approaches for ADHD comprise stimulant (methylphenidate, amphetamines) and non-stimulant medications (atomoxetine, clonidine and guanfacine) (Clavenna & Bonati, 2017), with stimulants being the first-line treatment of ADHD (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2018). Some studies reported improvement in emotional lability symptoms with methylphenidate (MPH) (Froehlich et al., 2019; Kutlu, Ardic, & Ercan, 2017; Masi et al., 2016), lisdexamfetamine (LDX) (Childress et al., 2015; Katic et al., 2013) and atomoxetine (ATX) (Schwartz & Correll, 2014). In addition, it is also recommended to those patients with anxiety or depression disorders (Wigal, 2009), even though other investigations argued that the efficacy of psychostimulants in emotional dysregulation symptoms is limited (Al Ghriwati et al., 2017) or they may worsen emotional lability (Pozzi et al., 2019). This controversy regarding pharmacological treatment is also present in sleep. In current literature, we can find studies that support the idea that children with ADHD manifest sleep problems, being under pharmacological treatment or not (Hvolby et al., 2011).

Furthermore, it is also unclear whether sleep problems are part of the pathophysiology of ADHD, occur as a comorbid disorder, are present as a behavioural consequence of ADHD exacerbating other symptoms (Williams & Sciberras, 2016) or what role pharmacological treatment has. Some studies report that children with ADHD present more sleep problems when they manifest emotional dysregulation, such as irritability or temper outbursts (Waxmonsky et al., 2017).

With this background, the main objective of this study was to compare two groups of children with ADHD (one with medication and the other naïve) and a healthy control group in terms of emotional dysregulation assessed with the CBCL-DESR profile in a Spanish sample. We would also like to observe if there is a correlation between DESR and sleep disorders. Based on previous works, our first hypothesis was that a positive

CBCL-DESR profile would be significantly more represented in ADHD groups (especially those without treatment) compared with the control group. Our second hypothesis was that those patients with higher scores in the DESR profile would have greater sleep disturbances, thus showing a positive correlation.

Method

Participants

The sample included 327 children from different studies that were carried out in the ADHD Unit at Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (2012 to 2020). They were divided in 3 groups: a) a case group of 108 medication-naïve children recently diagnosed with ADHD (combined, inattentive, hyperactive/impulsive); b) a case group with 80 children diagnosed with ADHD under pharmacological treatment, and c) a control group of 136 children without ADHD from Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

The 3 groups recruited male and female subjects from 6 to 16 years old (male=225; female=101). Participants in both case groups had to meet criteria for diagnosis of ADHD using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV and DSM-V) (American Psychiatric Association (APA), 2013), and should have an ADHD-RS IV parents version score of at least 1.5 standard deviations above the age norm for their diagnostic subtype. In addition, the group recently diagnosed with ADHD had to be medication-naïve. The subjects from the control group were children attending the same schools as the case group participants or from other services of the hospital, did not meet the diagnostic criteria of ADHD according to DSM-IV, and their ADHD-RS IV parents version score was below 1.5 standard deviation from the age norm for the diagnostic subtype. The presence of ADHD and comorbidities was confirmed by applying the semi-structured interview Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime (K-SADS PL; Soutullo, 1999). Exclusion criteria for the three groups included having an IQ less than 70 on the Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV; Wechsler, 2007) and WISC-V (Wechsler, 2015), psychosis or generalised developmental disorders. Demographic characteristics are shown in Table 1. Participants had to meet inclusion/exclusion criteria and their parents/guardians had to sign an informed consent form to participate.

Instruments

Assessment included:

1. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV (ADHD RS IV; DuPaul, Power, Anastopoulos, & Reid, 1998)* and *Conners Rating Scale-Revised (Conners, Sitarenios, Parker, & Epstein, 1998)* were used to assess ADHD symptoms and its diagnosis according to DSM-IV and DSM-V (APA) (2013).
2. *The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version (K-SADS-PL)* (Soutullo, 1999) was administered to determine comorbidities and confirm the presence of ADHD.
3. *WISC-IV and WISC-V (Wechsler, 2007)* were used to determine IQ.
4. *Child Behaviour Checklist (CBCL; Achenbach, 1999)*, child behavioural and emotional functioning in subjects aged between 6 and 18 years, was used to determine the DESR profile.
5. *Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) (Bruni et al., 1996)* was used to evaluate sleep disturbances.
6. Sociodemographic interview (the authors' own elaboration).

DESR profile

Deficient emotional self-regulation (DESR) was defined using the sum of t-scores of anxious/depression, attention problems and aggressive behaviours (AAA) scales. The CBCL-DESR was defined as positive by a score of >180 (1SD) but <210 (2SD) on the sum of AAA scales (Spencer et al., 2011). Subjects with a score >210 (2SD) were excluded from our sample, being related with bipolar disorder (Biederman et al., 2012; Mullin, Harvey, & Hinshaw, 2011).

Procedure

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of Fundació Sant Joan de Déu of Barcelona. All families provided written informed consent. The next procedure was followed: a) we revised which studies carried out in the ADHD Unit at Sant Joan de Déu, Barcelona, met the same inclusion/exclusion criteria; b) then we

checked how many participants from the database had the same assessment: WISC-IV or WISC-V (Wechsler, 2007), ADHD (DuPaul, Power, Anastopoulos, & Reid, 1998), Conners Rating Scale-Revised (Conners, Sitarenios, Parker, & Epstein, 1998), CBCL (Achenbach, 1999), K-SADS-PL (Soutullo, 1999), and Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) (Bruni et al., 1996); c) with all the information collected (having discarded subjects who had not answered questionnaires or whose data was not available for possible abandonment of the study), 3 groups were established: ADHD medication-naïve ($n=108$), ADHD with pharmacological treatment ($n=80$), and a control group ($n=136$).

Data analysis

Data analysis was conducted using SPSS Version 24.00. Continuous variables were expressed as mean \pm Standard deviation (SD), whereas categorical variables were expressed as percentage. Sociodemographic characteristics in the three groups were compared using One-factor ANOVA with post-hoc multiple comparison for numerical variables and Chisquare Test for non-numerical variables. Group comparison was done through One-factor ANOVA with post-hoc multiple comparisons to compare differences in DESR between the 3 groups (ADHD medication-naïve, ADHD with pharmacological treatment and control group). Non-parametric measures were also used considering CBCL as a categorical variable, through Kruskal-Wallis and Chisquare Test. Finally, to see if there was a significant correlation between DESR and sleep problems, Pearson's correlation was used. Statistical significance was defined as a p value of <0.05 .

Results

Sociodemographic characteristics

General characteristics of the population studied are summarized in Table 1. The ADHD naïve group consisted of 108 participants, with 68 being boys (62.96%), with a mean age of 9.38 (SD=2.46). The ADHD group with treatment consisted of 84 participants, 61 were boys (72.62%), and with a mean age of 10.21 (SD=2.55). Participants from the ADHD treatment group show a higher mean age, with significant differences. The control group had 136 participants, 96 were boys (70.59%), and their mean age was 9.91 (SD=2.29).

The percentage of cases from both ADHD groups were diagnosed as combined/inattentive/hyperactive without statistical differences between groups.

K-SADS confirmed the diagnosis of all patients in both ADHD groups and comorbid disorders in the three groups as behavioural disorders, phobic disorders, anxious disorders, learning disorders and eating disorders, showing statistically significant differences between the three groups in behavioural disorders ($p=.001$) and anxiety disorders ($p=.010$).

DESR results between the 3 groups

Significant differences were found comparing both ADHD groups (naïve: 194.19 ± 20.90 ; and with pharmacological treatment: 190.64 ± 20.58) with the control group (162.44 ± 13.87), with a significantly higher CBCL-DESR profile in ADHD subjects ($p=.001$). Higher scores in ADHD without treatment were also observed, although differences were not significant.

Results from CBCL-scales show higher scores in the 3 scales: Anxious/Depressed, Attention Problems and Aggressive Behaviours in subjects with ADHD compared to the control group ($p=.001$). There were also significant differences in the Attention Problems scale comparing both ADHD groups, with ADHD subjects under treatment (65.63 ± 8.66) having better scores in this scale than subjects without treatment (70.56 ± 9.53) and, therefore, fewer attention problems.

Correlation between DESR and Sleep

Lastly, a correlation was made between DESR profile and sleep, to see if sleep problems increased when there was more emotional dysregulation. The correlation was positive and significant ($p=0.02$), indicating that the greater the dysregulation, the higher the scores on sleep disturbances (see Figure 2).

Discussion

This study was conducted with the aim of assessing the importance of DESR in ADHD population in a Spanish sample. The current report revealed significantly greater DESR in individuals diagnosed with ADHD, whether they were under treatment or not, compared to the healthy control group. These results seem to be consistent with other

studies (Baykal & Nalbantoglu, 2019; Donfrancesco et al., 2012; Spencer et al., 2011), which found that a high portion of children and adolescents with ADHD met the criteria for the CBCL-DESR profile compared with a control group. Moreover, children with ADHD without pharmacological treatment had also higher scores on DESR profile than those undergoing pharmacological treatment. However, current studies are confusing about this, as little psychopharmacological research has been conducted to address this aspect of ADHD and, since DESR symptoms are often variably responsive to pharmacological treatment depending on the individual child (Srivastava & Coffey, 2014), some studies have found that pharmacological treatment of ADHD has been proven to increase irritability .

Current literature has emphasized the presence of emotional related problems in ADHD (Anastopulos et al., 2011; Barkley & Murphy, 2009; Baykal & Nalbantoglu, 2019; Biederman et al., 2012; Bunford, Evans, & Langberg, 2018; Donfrancesco, Innocenzi, Marano, & Biederman, 2012; Reimherr et al., 2010; Shaw et al., 2014; Straingaris & Goodman, 2009). Moreover, some investigations argued that emotional symptoms, as emotional impulsiveness and DESR, should be considered a core feature of ADHD and included in diagnostic criteria (Barkley, 2010; Faraone et al., 2019). This study, as Reimherr et al.'s (2010), supports evidence that DESR has to be considered a basic component of ADHD, rather than a comorbid condition.

Therefore, considering emotional dysregulation as part of ADHD, we should also take it into account when performing treatment, applying an intervention that includes emotional variables combined with pharmacological and psychoeducational treatment (Sánchez et al., 2019). Although it remains unclear whether pharmacological treatment would be less effective for ADHD or exacerbate anxiety in these patients (Wigal, 2009), our study found that subjects with ADHD under pharmacological treatment had lower scores in DESR, and therefore had a better emotional regulation compared to ADHD without treatment. These results are similar to other studies that found that children with higher levels of irritability or anxiety symptoms at baseline showed a decrease in those components after taking pharmacological treatment (Floehlich et al., 2019). Other studies have observed that patients that experienced an improvement in ADHD core symptoms (attention, disorganization and hyperactivity/impulsiveness) after taking pharmacological treatment also experienced improvement in other symptoms, such as emotional dysregulation

(Reimherr et al., 2010). Nevertheless, the efficacy of pharmacological treatment to treat emotional dysregulation is weak compared with the efficacy of this treatment when managing ADHD core symptoms (Faraone et al., 2019).

It is important to find out if children with ADHD manifest comorbidities such as anxiety, behaviour disorders or depression, not only because they are associated with a poorer prognosis (Gabriele, Pietro, Azzurra, Simone, & Annarita, 2015) but also have been associated with sleep disturbances (Huang et al., 2011; Schwartz et al., 2004; Stein et al., 2012).

Little information is available on the interplay between sleep and emotional regulation (Gruber, 2014). Moreau et al. (2014) suggested that sleep problems in children with ADHD could be related to comorbid symptomatology. In our study, a straight relation was found between sleep disturbances and emotional dysregulation, indicating that children with ADHD with emotional dysregulation had more sleep disturbances or that sleep disturbances may be the cause of emotional dysregulation. These associations between sleep and emotional dysregulation are likely to be bidirectional, with sleep problems or insufficient sleep exacerbating emotional and behavioural difficulties, and emotional dysregulation compromising sleep patterns (Gregory & Sadeh, 2012).

The results from this study must be tempered by various limitations. First, the lack of consensus on how to measure emotional dysregulation in the current literature leads us to interpret these results with caution. Second, DESR and sleep disturbances were obtained through rating scales or questionnaires, answered by parents who may over- or under-report deficits. This limitation emphasizes the need for a multi-informant method (self-report, teacher's and parent's reports) and calls for future research to include these sources (Bunford, Evans, & Langberg, 2018).

Despite these limitations, we have confirmed literature findings that ADHD is associated with higher rates of DESR, and that there is a bidirectional relation between DESR and sleep disturbances, without identifying which is the primary cause.

Our study had several strengths. It was carried through a large sample size; ADHD naïve group were newly diagnosed with ADHD; the Kiddie Schedule for Affective Disorders

and Schizophrenia for school-age children was used to assess ADHD diagnosis and comorbidities; and well validated measures of ADHD and comorbidities were used. For future studies, it would be interesting to study the relationship between DESR and sleep disturbances in depth, to find out its primary cause. In addition, studying sleep disturbances not only through questionnaires or sleep diaries but also through objective measures such as actigraphy or polysomnography would allow us to obtain more objective markers.

Conclusion

Our findings suggest that children and adolescents with ADHD present higher levels of DESR than healthy controls. Furthermore, those subjects with ADHD without pharmacological treatment experience more DESR than those with pharmacological treatment. DESR could be the cause of sleep disturbances found in subjects with ADHD or sleep disturbances are a key antecedent of self-regulation problems, existing a positive correlation between both.

Finally, this study highlights the importance of identifying DESR in ADHD population, even considering it a core feature of ADHD.

Declaration of interests

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Ethical

The three studies were approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of Fundació Sant Joan de Déu and were conducted following the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Funding

The studies were supported by grant PI11/2009 from Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain, by Fundación Alicia Koplowitz, and Miriam Sanabra was supported by a financial aid from Fundació Banc Sabadell.

References

1. Achenbach, M. (1999). *The Child Behavior Checklist and Related Instruments. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 1999*
2. Al Ghriwati, N., Langberg, J. M., Gardner, W., Peught, J., Kelleher, K. J., Baum, R., Brinkman, W.B., Linchestein, P., & Epstein, J. N. (2017). Impact of Mental Health Comorbidities on the community-based pediatric treatment and outcomes of children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP* 38(1), 20-28. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000359>
3. American Psychiatric Association [APA]. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
4. Anastopoulos, A. D., Smith, T. F., Garrett, M. E., Morrissey-Kane, E., Schatz, N. K., Sommer, J. L., Kollins, S.C, Ashley-Koch, A. (2011). Self-regulation of emotion, functional impairment, and comorbidity among children with AD/HD. *Journal of Attention Disorders*, 15(7), 583-592. <https://doi.org/10.1177/1087054710370567>
5. Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
6. Barkley, R. A. (2015). Emotional dysregulation is a core component of ADHD. In R. A. Barkley (Ed.), *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (4th ed., pp. 81-115).
7. Barkley, R. A., & Murphy, K. R. (2009). Deficient emotional self-regulation in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): The relative contributions of emotional impulsiveness and ADHD symptoms to adaptive

- impairments in major life activities. *Journal of ADHD & Related Disorders*, 1(4), 5-28. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10081172>
8. Baykal, S., & Nalbantoglu, A. (2019). An examination of emotion regulation and associated factors in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *Konuralp Tıp Dergisi*, 11(2), 269-273. <https://doi.org/10.18521/ktd.530900>
 9. Biederman, J., & Faraone, S.V. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 366 (9481), 237–248. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66915-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66915-2)
 10. Biederman, J., Petty, C., Monuteaux, M., et al. (2009). The CBCL-pediatric bipolar disorder profile predicts a subsequent diagnosis of bipolar disorder and associated impairments in ADHD youth growing up: A longitudinal analysis. *JClinPsychiatry*, 70: 732–740. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04821>
 11. Biederman, J., Spencer, T., Lomedico, A., Day, H., Petty, C. R., & Faraone, S. V. (2012). Deficient emotional self-regulation and pediatric attention deficit hyperactivity disorder: A family risk analysis. *Psychological medicine*, 42(3), 639-646. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001644>
 12. Bruni, O., Ottaviano, S., Guidetti, V., Romoli, M., Innocenzi, M., Cortesi, F., & Giannotti, F. (1996). The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of Sleep Research*, 5(4), 251–261. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1996.00251.x>
 13. Bunford, N., Evans, S. W., & Langberg, J. M. (2018). Emotion dysregulation is associated with social impairment among young adolescents with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 22(1), 66-82. <https://doi.org/10.1177/1087054714527793>
 14. Bunford, N., Evans, S. W., & Wymbs, F. (2015). ADHD and emotion dysregulation among children and adolescents. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 18(3), 185-217. <https://doi.org/10.1007/s10567-015-0187-5>

15. Catalá-López, F., Peiró, S., Ridaó, M., Sanfélix-Gimeno, G., Gènova-Maleras, R., & Catalá, M. A. (2012). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry, 12*(1), 168. doi:10.1186/1471-244X-12-168
16. Childress, A. C., & Sallee, F. R. (2015). Emotional lability in patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Impact of pharmacotherapy. *CNS Drugs, 29*(8), 683-693. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0264-9>
17. Conners, C., Sitarenios, G., Parker, J., & Epstein, J. (1998). The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology, 26*(4), 257-268
18. Donfrancesco, R., Innocenzi, M., Marano, A., & Biederman, J. (2012). Deficient emotional self-regulation in ADHD assessed using a unique profile of the child behavior checklist (CBCL): Replication in an Italian study. *Journal of Attention Disorders, 19*(10), 895-900. <https://doi.org/10.1177/1087054712462884>
19. Du Paul, G.J., Power, T.J., & Anastopoulos, A. (1998). *ADHD Rating Scale-IV: Checklist, Norms and Clinical Interpretation*. The Guilford Press
20. Faraone, S. V., Rostain, A. L., Blader, J., Busch, B., Childress, A. C., Connor, D. F., & Newcorn, J. H. (2019). Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 60*(2), 133-150. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12899>
21. Fernández de la Cruz, L., Simonoff, E., McGough, J.J., Halperin, J.M., Arnold, L.E., & Stringaris, A. (2015). Treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and irritability: Results from the

- multimodal treatment study of children with ADHD (MTA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 54(1): 62-70.e63. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.006>
22. Froehlich, T. E., Brinkman, W. B., Peugh, J. L., Piedra, A. N., Vitucci, D. J., & Epstein, J. N. (2020). Pre-existing comorbid emotional symptoms moderate short-term methylphenidate adverse effects in a randomized trial of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 30(3), 137-147. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0125>
23. Graziano, P. A., & Garcia, A. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder and children's emotion dysregulation: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 46, 106-123. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.04.011>
24. Hudziak, J. J., Althoff, R. R., Derks, E. M., Faraone, S. V., & Boomsma, D. I. (2005). Prevalence and genetic architecture of Child Behavior Checklist-Juvenile Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 58(7), 562-568. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.024>
25. Katic, A., Dirks, B., Babcock, T., Scheckner, B., Adeyi, B., Richards, C., & Findling, R. L. (2013). Treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate in children who have Attention-Deficit/Hyperactivity. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23(6), 386-393. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0104>
26. Kutlu, A., Ardic, U. A., & Ercan, E. S. (2017). Effect of methylphenidate on emotional dysregulation in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder+Oppositional Defiant Disorder/Conduct Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(2), 220-225. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000668>
27. Masi, G., Milone, A., Manfredi, A., Brovedani, P., Pisano, S., & Muratori, P. (2016). Combined pharmacotherapy-multimodal psychotherapy in children with Disruptive Behavior Disorders. *Psychiatry Research*, 238, 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.010>

28. Masi, G., Muratori, P., Manfredi, A., Pisano, S., & Milone, A. (2015). Child behaviour checklist emotional dysregulation profiles in youth with disruptive behaviour disorders: Clinical correlates and treatment implications. *Psychiatry Research*, 225(1-2), 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.019>
29. Mick, E., Biederman, J., Pandina, G., & Faraone, S. V. (2003). A preliminary meta-analysis of the child behavior checklist in pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 53(11), 1021-1027. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00234-8)
30. National Institute for Health and Care Excellence [NICE] (2018). Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management. *NICE guideline*
31. Posner, J., Polanczyk, G.V., & Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 395(10222), 450-462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1)
32. Pozzi, M., Carnovale, C., Mazhar, F., Peeters, G. G. A. M., Gentili, M., Nobile, M., Radice, S., & Clementi, E. (2019). Adverse drug reactions related to mood and emotion in pediatric patients treated for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(4), 386-392. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001058>
33. Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Olsen, J. L., Halls, C., Kondo, D. G., Williams, E. D., & Robinson, R. J. (2010). Emotional dysregulation as a core feature of adult ADHD: Its relationship with clinical variables and treatment response in two methylphenidate trials. *Journal of ADHD & Related Disorders*, 1(4), 53-64. <https://doi.org/10.1007/s12402-015-0176-z>
34. Schwartz, S., & Correll, C. U. (2014). Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *Journal of the American*

- Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(2), 174-187.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.11.005>
35. Shaw, P. (2014). Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 171(3), 276-293.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070966>
36. Sobanski, E., Banaschewski, T., Asherson, P., Buitelaar, J., Chen, W., Franke, B., Holtmann, M., Krumm, B., Sergeant, J., Sonuga-Barke, E., Stringaris, E.T., Anney, R., Ebstein, R., Gill, M., Miranda, A., Mulas, F., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Steinhausen, H.C., & Faraone, S.V. (2010). Emotional lability in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Clinical correlates and familial prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(8), 915-923. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02217>
37. Soutullo, C. (1996). Traducción al Español de la Entrevista Diagnóstica: Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia, Present & Lifetime Version (K-SADS-PL, 1996). <http://www.cun.es/dms/cun/archivos/pdf/psiquiatria-psicologiamedica/KSADSEsp>
38. Spencer, T. J., Faraone, S. V., Surman, C. B. H., Petty, C., Clarke, A., Batchelder, H., Wozniak, J., & Biederman, J. (2011). Toward defining Deficient Emotional Self-Regulation in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder using the Child Behavior Checklist: A controlled study. *Postgraduate Medicine*, 123(5), 50-59. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2459>
39. Srivastava, A., & Coffey, B. (2014). Emotional dysregulation in child with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Anxiety: Psychopharmacological strategies. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24 (10), 590-593. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.24102>
40. Stringaris, A., & Goodman, R. (2008). Mood lability and psychopathology in youth. *Psychological Medicine*, 39(8), 1237-1245. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004662>

41. Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, *135*(4), e994-e1001. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
42. Van Stralen, J. (2016). Emotional dysregulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *8*(4), 175-187. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0199-0>
43. Vidal, R., Valero, S., Nogueira, M., & Palomar, G. (2014). Emotional lability: The discriminative value in the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Comprehensive Psychiatry*, *55*(7), 1712-1719. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.07.001>
44. Wechsler, D. (2005). *WISC IV Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV*. TEA Ediciones.
45. Wechsler, D. (2007). *WISC-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV* (2nd ed.). TEA Ediciones
46. Wheeler Maedgen, J., & Carlson, C. L. (2000). Social functioning and emotional regulation in the Attention Deficit Hyperactivity Disorder subtypes. *Journal of Clinical Child Psychology*, *29*(1), 30-42. https://doi.org/10.1207/s15374424jccp2901_4

Table 1

Comparison of the Sociodemographic and Clinical Variables for the ADHD naïve, ADHD treatment and control groups

Variables	ADHD naïve (n=108)	ADHD treatment (n=84)	Control (n=136)	<i>p</i>
Age, mean (SD)	9.38 (2.46)	10.21 (2.55)	9.91 (2.29)	0.04*
Male, (n) %	(68) 62,96	(61) 72,62	(96) 70,59	0.27
ADHD subtype (n), %				
Inattentive	(46) 43	(29) 35	-	0.509
Hyperactive/Impulsive	6 (6)	(4) 5	-	
Combined	(54) 50	(48) 57	-	
Comorbidities (n), %				
Behavioural disorder	(15) 13.4	(21) 25.0	(1) 7	.001*
Phobic disorder	(6) 5.4	(6) 7.1	(1) 7	.037
Anxiety disorder	(18) 16.1	(13) 15.5	(3) 2.2	.010*
Learning disorder	(4) 3,6	(1) 1,2	(2) 1,5	.219
Eating disorder	(1) 0,9	(0) 0	(1) 7	.372

Note. Data are shown mean (SD), unless otherwise indicated. ADHD=Attention deficit hyperactivity disorder.

p<.05*

Table 2

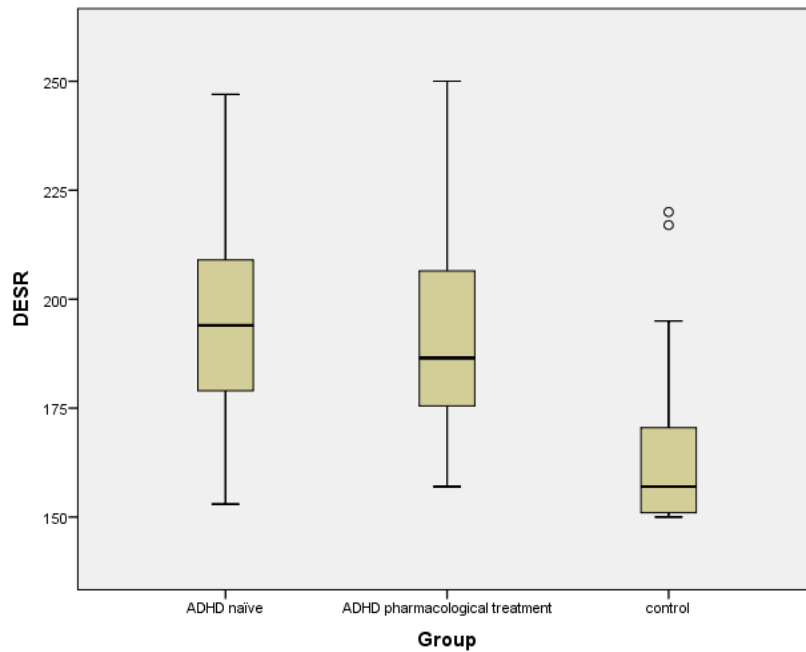
CBCL profiles

Variables	ADHD naïve (n=108) Mean±SD	ADHD treatment (n=84) Mean±SD	Control (n=136) Mean±SD	p	Post-hoc
Mean	194,19 ± 20,90	190,64 ± 20,58	162,44 ± 13,87	.001	1>2,1>3*,2>3*
CBCL- Anxious/ Depressed	60,67 ± 8,49	62,18 ± 7,13	55,38 ± 6,31	.001	1=2,1>3*,2>3*
CBCL- Attention	70,56 ± 9,53	65,63 ± 8,66	53,32 ± 5,07	.001	1>2*,1>3*,2>3*
CBCL- Aggressive	63,21 ± 9,12	62,60 ± 9,23	53,74 ± 5,93	.001	1=2,1>3*,2>3*
DESR	194,19 ± 20,904	190,64 ± 20,58	162,44 ±13,874	.001	1=2,1>3*,2>3*

Note. DESR= Deficient Emotional Self-Regulation. CBCL= Child Behaviour Checklist
p=.001*

Figure 1

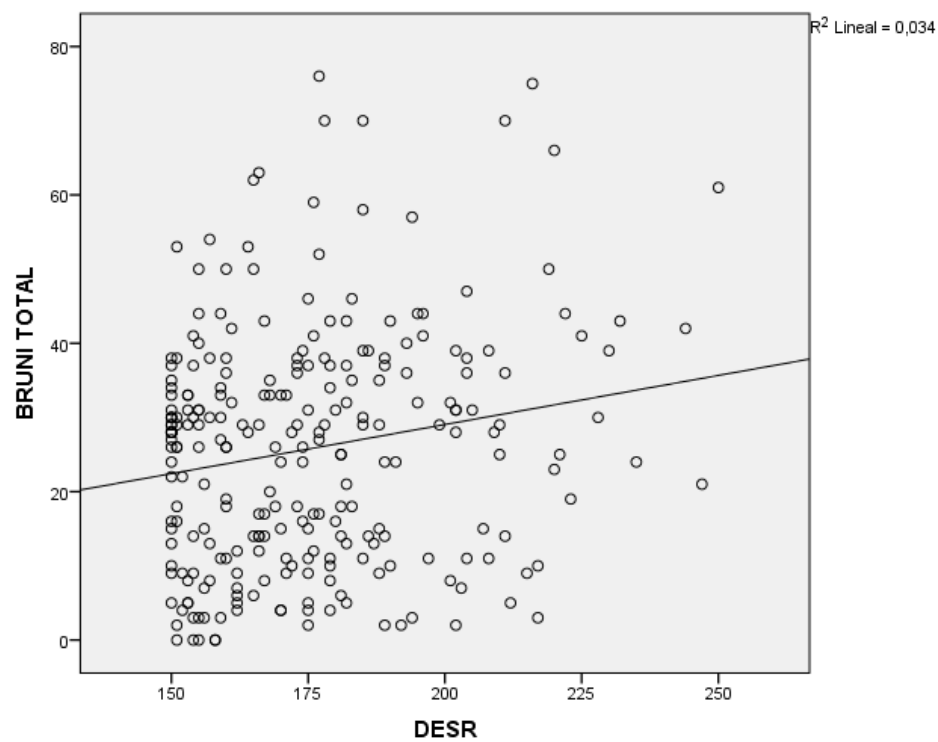
Comparison DESR profiles



Note. DESR= Deficient Emotional Self-Regulation.

Figure 2

Correlation between DESR profile and sleep disturbances



Note. DESR= Deficient Emotional Self-Regulation.

5.DISCUSIÓN

5. Discusión

Esta tesis doctoral tuvo como objetivo analizar el impacto del tratamiento farmacológico estimulante en un grupo de niños y adolescentes con TDAH del Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona comparado con un grupo de controles sanos, a través de medidas objetivas como la actigrafía y subjetivas (diario del sueño). Los resultados obtenidos contribuyen a una mejor comprensión del impacto del tratamiento farmacológico y sus posibles efectos sobre el sueño y los síntomas nucleares en pacientes con TDAH. En esta sección, se resumirán los resultados de los manuscritos incluidos en esta tesis y se realizará una discusión conjunta de los resultados obtenidos.

Los principales aspectos teórico-prácticos objeto de discusión con motivo de las hipótesis planteadas en la presente tesis son:

Hipótesis 1. Los niños y adolescentes con TDAH presentan más alteraciones del sueño en comparación a los niños y adolescentes sanos. Aquellos sujetos con TDAH que empiecen tratamiento farmacológico presentaran más alteraciones del sueño al cabo de tres meses como consecuencia del tratamiento farmacológico estimulante.

Los hallazgos recogidos en este estudio constatan la dificultad a la hora de evaluar el sueño en pacientes con TDAH, debido a las discrepancias encontradas entre medidas objetivas y subjetivas. En la actualidad entre un 25 y un 55% de los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH presentan problemas del sueño (Sung, et al., 2008; Cortese, et al., 2009). Estas alteraciones del sueño que presentan los niños y adolescentes con TDAH en comparación con controles sanos son significativas cuando se analizan a través de medidas subjetivas (diario del sueño o cuestionarios). En cambio, cuando se estudian estas alteraciones del sueño a través de medidas objetivas, éstas conducen a resultados contradictorios, con estudios donde no se encuentran diferencias entre controles y casos

(Bergwerff, Luman, y Oosterlaan, 2016; De Crescenzo, Licchelli, y Ciabattini, 2016) pero otros donde sí los encuentran, mostrando una reducción del tiempo total de sueño, una mayor latencia y una menor eficiencia en los pacientes con TDAH (Cortese, et al., 2009; Owens, et al., 2009; Moreau, Rouleau y Norin, 2014; Becker, 2019;).

Estas inconsistencias entre resultados se observan también en estudios cuyo objetivo es evaluar los efectos del tratamiento estimulante sobre el sueño en pacientes con TDAH, mostrando resultados dispares. La mayoría de los estudios conducidos a través de medidas subjetivas (diario del sueño y cuestionarios) muestran una mayor tasa de alteraciones del sueño y más efectos secundarios en comparación con los estudios realizados con medidas objetivas donde existen resultados muy diversos (Cohen-Zion y Ancoli-Israel, 2004). Aun así, en nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < .05$) antes y después de realizar tratamiento farmacológico, con ninguna de las dos medidas (subjetivas y objetivas). Mientras unos estudios demuestran que tomar tratamiento farmacológico provoca alteraciones del sueño (mayor resistencia a la hora de irse a dormir y menor duración del sueño) (Corkum, et al., 2007; Stein, Weiss, y Hlavaty, 2012; Stuckert, O’Laughlin, y Brubaker, 2012), otros defienden que los efectos del tratamiento farmacológico no conducen a una peor arquitectura del sueño, sino que, además posiblemente mejora algunos aspectos del sueño (Caye, et al., 2018; Chin, et al., 2018; Rickets, et al., 2018).

Acorde con estos hallazgos se planteó el primer estudio, evaluar las diferencias en el sueño entre un grupo de niños y adolescentes con TDAH versus un grupo control a través de medidas objetivas (actigrafía) y subjetivas (diario del sueño). Y seguidamente, estudiar si aquellos pacientes que realizaban tratamiento farmacológico presentaban más alteraciones después de haber estado bajo tratamiento.

Nuestros resultados mostraron en primer lugar, *que no se encontraron diferencias entre un grupo de niños y adolescentes con TDAH (naïve) y un grupo de niños y adolescentes sanos a través de medidas objetivas, pero si a través de medidas subjetivas.*

Estas diferencias entre medidas subjetivas y objetivas podrían explicarse por: diferencias en el tamaño muestral, problemas metodológicos, presencia de comorbilidades, la variabilidad que muestra la propia medida o el sesgo de respuesta de los padres. Además, la evaluación subjetiva a través de cuestionarios o diarios del sueño puede verse influenciada por el propio comportamiento disruptivo del TDAH, en lugar de reflejar las alteraciones del sueño (Corkum, et al., 2001; Chamorro, 2018;). En este primer análisis también se estudió el nivel de actividad diurno que presentaban los sujetos con TDAH, el cual se observó que era superior que el del grupo control. Estos resultados son parecidos al estudio de De Crescenzo, Licchelli, Ciabattini, et al., (2016) donde también se encontró un nivel de actividad superior en sujetos con TDAH comparados con un grupo control y sin existir alteraciones en el sueño.

Como punto novedoso, este trabajo ha tenido en cuenta la presencia de comorbilidades y ha controlado factores como la medicación, realizando un análisis posterior con aquellos pacientes que habían empezado tratamiento farmacológico y analizar su posible influencia. Los resultados, muestran que *no se han encontrado diferencias en el sueño antes y después de realizar tratamiento farmacológico estimulante durante 3 meses en un grupo de pacientes con TDAH, a través de medidas objetivas y subjetivas.*

Estos hallazgos son parecidos a otros estudios, donde los niños y adolescentes con TDAH que habían recibido tratamiento farmacológico no presentaron alteraciones del sueño, a través de ninguna de las dos medidas (subjetivas y objetivas) (Mick, et al, 2000; Stein, et al., 2002). Además de no encontrar diferencias en los parámetros del sueño después de realizar tratamiento, se ha encontrado una mejora de este, aumentando el número total de

minutos de sueño después de realizar tratamiento durante 3 meses. Esta mejora en el sueño pone de manifiesto los posibles efectos positivos del tratamiento farmacológico sobre el sueño, observando que la reducción de los síntomas propios del TDAH (reducción en problemas de atención y mayor capacidad de concentración durante el día) después de realizar tratamiento podrían mejorar la somnolencia diurna y consecuentemente mejorar de sueño (Solleveld, et al., 2020).

En cuanto a las implicaciones clínicas de los hallazgos de este estudio, cabe señalar en primer lugar la importancia de evaluar las alteraciones del sueño a través de medidas objetivas y subjetivas controlando factores de confusión como la medicación y las comorbilidades, tal y como se ha realizado en este trabajo. En segundo lugar, es importante abordar las posibles alteraciones del sueño desde un inicio que pueden tener estos pacientes con TDAH, no solo la propia sintomatología de este y realizar un tratamiento multidisciplinar.

Hipótesis 2. Los patrones de actividad circadiana se verán alterados cuando los sujetos con TDAH reciban tratamiento farmacológico estimulante, existiendo un decrecimiento de la actividad y pudiendo influenciar negativamente en el sueño.

El impacto del tratamiento farmacológico es muy controvertido en la actualidad, ya que encontramos a niños y adolescentes con TDAH bajo tratamiento farmacológico que manifiestan alteraciones del sueño, pero otros que no, tal y como hemos podido comprobar en nuestro estudio. Estas alteraciones en el sueño que manifiestan algunos pacientes con TDAH pueden estar relacionados con los ritmos circadianos, encargados de regular el ciclo sueño-vigila (Baird, et al., 2013; Dafna, Santiseban, y Gruber, 2018) que pueden verse modificados o alterados por ciertos fármacos como los

psicoestimulantes (Antle, et al., 2012), y, consecuentemente influir no solo durante el día, si no también durante la noche, causando alteraciones en la calidad de vida de estas personas (Fargason, et al., 2017).

Nuestros resultados evidenciaron que, *los pacientes con TDAH después de realizar tratamiento farmacológico estimulante experimentaron una reducción significativa de la actividad durante todo el día. Por otro lado, aunque durante la noche no se observaron diferencias significativas en cuanto al nivel de actividad, sí se observó un sueño más fragmentado y por lo tanto más inestable*, pudiendo ser un efecto rebote de la medicación. Estos resultados, ponen de manifiesto la importancia a la hora de realizar los análisis, ya que pueden variar los resultados. Como hemos podido observar si se realiza un análisis del número total de horas dormidas durante la noche, latencia, eficiencia y despertares no se observaron diferencias significativas antes y después de realizar tratamiento e incluso podemos observar un aumento en el número total de horas dormidas. En cambio, al realizar un análisis más exhaustivo durante 24 horas, analizando las variables circadianas, hemos podido observar un sueño más fragmentado. Nuestro trabajo coincide con otros estudios, donde se observó que la posibilidad de rebote de la medicación aumentaba provocando menos estabilidad durante el sueño, si solo se administraba una dosis del fármaco de liberación prolongada al día (Boonstra, et al., 2007). A diferencia de otros estudios donde se administraban 2-3 dosis de liberación inmediata al día, siendo las 16:00 la última dosis administrada y causando insomnio inicial y una reducción del sueño total (Ironsides, Davidson, y Corkum, 2010). Estos resultados son novedosos ya que podrían ofrecer una solución al insomnio inicial que padecen muchos pacientes con TDAH bajo tratamiento estimulante, ofreciendo una única dosis diaria a primera hora de la mañana de liberación prolongada.

Hipótesis 3. Los niños y adolescentes con TDAH sin medicación presentan más Desregulación emocional (DESR) que los niños con TDAH con medicación y los controles sanos y consecuentemente más problemas del sueño.

En la literatura actual existen muchos estudios que afirman que los problemas emocionales son altamente prevalentes en niños y adolescentes con TDAH (Straingaris y Goodman, 2008; Barkley & Murphy, 2009; Reimherr et al. 2010; Anastopulos et al. 2011; Biederman et al. 2012; Donfrancesco, et al., 2012; Shaw et al. 2014; Bunford, Evans, y Langberg, 2018; Baykal y Nalbantoglu, 2019) y que estos están asociados con un peor pronóstico (Masi, et al., 2015). Estos problemas emocionales como la impulsividad emocional, las dificultades para inhibir respuestas inapropiadas, la desorganización a la hora de coordinar respuestas emocionales o reacciones extremas consideradas inapropiadas para la edad de desarrollo (Barkley y Murphy, 2009; Stralen, 2016) se consideran características de la desregulación emocional (DESR). Algunos de estos problemas emocionales mencionados, pueden reducirse a través del tratamiento farmacológico (Faraone, 2019), aun así, su eficacia sobre estos síntomas todavía es controvertida.

En nuestro trabajo se ha observado que *los sujetos con TDAH presentan niveles más altos de DESR que los controles sanos. Y que, además aquellos sujetos con TDAH que están bajo tratamiento farmacológico presentan menos DESR que aquellos que no reciben tratamiento farmacológico.*

Paralelamente, debido a la poca información que existe sobre la interacción entre sueño y desregulación emocional, nuestro trabajo analizó esta posible relación entre estas dos variables, basándose en algunos estudios que manifiestan que los niños con TDAH presentan más problemas del sueño cuando presentan niveles de desregulación emocional (Waxmonsky et al., 2017). Nuestros hallazgos sugieren que *existe una relación directa*

entre trastornos del sueño y desregulación emocional, ya que aquellos niños con TDAH que presentaban más desregulación emocional también presentaban más trastornos del sueño o aquellos que presentaban mayores trastornos del sueño presentaban mayor desregulación emocional, siendo las asociaciones entre ambos bidireccionales.

6. CONCLUSIONES

6. Conclusiones

Los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral nos han permitido obtener las siguientes conclusiones:

En referencia al OBJETIVO 1:

- Los niños y adolescentes con TDAH no presentaron más alteraciones del sueño que los controles a través de la actigrafía.
- Los niños y adolescentes con TDAH presentaron más alteraciones del sueño que los controles a través de cuestionarios parentales (pruebas subjetivas), presentando mayor latencia y menor eficiencia del sueño.
- Los niños y adolescentes con TDAH no han presentado mayores alteraciones del sueño después de realizar tratamiento farmacológico estimulante durante 3 meses a través de ninguno de las dos medidas (subjetivas y objetivas).

En referencia al OBJETIVO 2:

- Los patrones de actividad circadiana se han visto reducidos después de realizar tratamiento farmacológico estimulante.
- El sueño de los pacientes con TDAH después de realizar tratamiento farmacológico estimulante no se ha reducido ni tampoco ha existido insomnio inicial pero sí que se ha observado menor estabilidad y más fragmentación.

En referencia al OBJETIVO 3:

- Los niños y adolescentes con TDAH presentan mayor desregulación emocional que los controles sanos.
- Los niños y adolescentes con TDAH bajo tratamiento estimulante presentan menor desregulación emocional que aquellos sin tratamiento.

- Existe una correlación positiva entre desregulación emocional y alteraciones del sueño.

7. LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES

7. Limitaciones y puntos fuertes

7.1- Limitaciones

Una de las limitaciones principales del estudio fue la participación de los pacientes. Sobre todo, con aquellos participantes que se les ofreció un retest 3 meses después (tercera fase), muchos de ellos decidieron no continuar en el estudio o fueron excluidos por no cumplir criterios de inclusión/exclusión y por lo tanto la muestra quedó reducida considerablemente, reduciendo el poder estadístico. Además, quedaron excluidos todos aquellos pacientes que no tomaban tratamiento farmacológico con estimulantes.

De cara a futuros estudios sería interesante incluir aquellos pacientes que tomaban otro tipo de tratamientos farmacológicos (por ejemplo: atomoxetina) para poder evaluar las diferencias entre ellos, ya que en otros estudios se ha comprobado que los efectos sobre el sueño son distintos (Baird, et al., 2013).

Otra de las limitaciones fue que no se tuvieron en cuenta otros parámetros de ritmo circadiano como la melatonina, el cortisol y la temperatura los cuales también pueden influir en los ritmos circadianos alterando el sueño.

Por último, los participantes que presentaban comorbilidades como trastornos de ansiedad, trastornos de conducta, trastornos de la conducta alimentaria, etc., no fueron excluidos del estudio. Estas comorbilidades podrían influir y tener un impacto sobre el sueño. Por lo tanto, sería interesante para los clínicos poder registrar si apareció antes la comorbilidad o la alteración del sueño.

7.2- Puntos fuertes

Una de las fortalezas de este estudio fue que todos los casos reclutados en la primera fase del estudio fueron naïve (sin tratamiento farmacológico) y fueron nuevos diagnósticos de TDAH a través de pruebas validadas como la entrevista semiestructurada K-SADS-PL (Programa Kiddie para trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar- Presente y vida útil, 1996) y escalas como ADHD Rating-Scale-IV (DuPaul, et al., 1998; ADHD RS-IV) y Conners Rating Scale-Revised (Conners, et al., 1998). Además, otros factores confusionales como la edad, las comorbilidades, medicación, registro de actividad física y horas de pantalla fueron controlados.

La posibilidad de realizar un retest 3 meses nos permitió atribuir causalidad, al tratarse de un estudio longitudinal.

Por último, respecto al sueño, destacar el uso tanto de medidas objetivas como el actígrafo, como de cuestionarios validados. Y que todos los participantes llevaron el actígrafo durante 7 días 24 h, permitiendo estudiar el sueño en un medio natural.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Referencias bibliográficas

1. Achenbach, M. T. (1999). *The Child Behavior Checklist and Related Instruments*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 1999.
2. Achenbach TM, Rescorla L. *Manual for the ASEBA School-Age Forms&Profiles*. Burlington,VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families; 2001.
3. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. (2007). Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(7), 894-921. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318054e724>.
4. American Psychiatric Association (2013). *DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th Ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
5. Anastopoulos, A. D., Smith, T. F., Garrett, M. E., Morrissey-Kane, E., Schatz, N. K., Sommer, J. L., Kollins, S.H & Ashley-Koch, A. (2011). Self-Regulation of Emotion, Functional Impairment, and Comorbidity Among Children With AD/HD. *Journal Attention Disorders*, 15(7), 583-592. <https://doi.org/10.1177/1087054710370567>.
6. Antle, MC., Diepen, HC., Van Deboer, T., Pedram, P., Rodrigues, R., & Meijer, JH. (2012). Methylphenidate Modifies the Motion of the Circadian Clock. *Neuropsychopharmacology*; 37 (11): 2446–55. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.103>.
7. Baird, AL., Coogan, AN., Kaufling, J., Barrot, M., & Thome, J. (2013). Daily methylphenidate and atomoxetine treatment impacts on clock gene protein expression in the mouse brain. *Brain Res*; 1513: 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.03.038>.
8. Barkley, R.A (1997). Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *J. Dev Behav Pediatr*,18(4):271-279
9. Barkley, R.A. (2006). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for diagnosis and treatment*. 3.^a ed. London: The Guilford Press; 77-121.
10. Barkley, R. A., & Murphy, K. R. (2009). Deficient emotional self-regulation in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): The relative contributions of emotional impulsiveness and ADHD symptoms to adaptive impairments in major life activities. *Journal of ADHD & Related Disorders*, 1(4), 5-28. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10081172>.
11. Baykal, S., & Nalbantoglu, A. (2019). An examination of emotion regulation and associated factors in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *Konuralp Tıp Dergisi*, 11(2), 269-273. <https://doi.org/10.18521/ktd.530900>

12. Becker, S.P. (2019). ADHD and Sleep: Recent Directions. *Current opinion in Psychology*; 34: 34-50. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.09.006>
13. Becker, SP., Langberg, JM., & Evans. (2015). Sleep problems predict comorbid externalizing behaviors and depression in young adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*;24(8):897-907. <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-014-0636-6>
14. Becker, S.P., Pfiffner, L.J., Stein, M.A., Burns, G.L., & McBurnett, K. (2016). Sleep habits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive type and associations with comorbid psychopathology symptoms. *Sleep Med*, 21,151-159. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.11.011>.
15. Bergwerff, C., Luman, M., & Oosterlaan, J. (2016). No objectively measured sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res*;25(5):534-40. <https://doi.org/10.1111/jsr.12399>
16. Biederman, J., Spencer, T., Lomedico, A., Day, H., Petty, C. R., & Faraone, S. V. (2012). Deficient emotional self-regulation and pediatric attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis. *Psychological medicine*, 42(3), 639-646. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001644>.
17. Brookes, K., Xu, X., Chen, W., Zhou, K., Neale, B., Lowe, N., Anney, R., Franke, B., Gill, M., Ebstein, R., Buitelaar, J., Sham, P., Campbell, D., Knight, J., Andreou, P., Altink, M., Arnold, R., Boer, F., Buschgens, C., Butler, L.,... Asherson, P. (2016). 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* ;11(10):934-953. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001869>.
18. Bunford, N., Evans, S. W., & Langberg, J. M. (2018). Emotion dysregulation is associated with social impairment among young adolescents with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 22(1), 66-82. <https://doi.org/10.1177/1087054714527793>.
19. Carpio, T-V (2018). *Aspectos cronobiológicos, emocionales y nutricionales en pacientes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad*. Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación; Departamento de Nutrición, Ciencias de la Alimentación y Gastronomía. <http://hdl.handle.net/10803/662728>.
20. Castellanos, F.X, & Acosta, M.T. (2004). The neuroanatomy of attention deficit/hyperactivity disorder. *Rev Neurol* ;38 Suppl1:S131-6.
21. Catalá-López, F., & Hutton, B. (2020). Comment digital health interventions for children with ADHD. *Lancet Digit Heal*;7500(20):1-2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355>

22. Catalá-López, F., Hutton, B., Núñez-Beltrán, A., Mayhew, AD., Page, MJ., Ridao, M., Saint-Gerons, D., Catalá, M., Tabarés-Seisdedos, R., & Moher, D. (2017). The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *Syst Rev*;4(19):1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355>. eCollection 2017
23. Catalá-López, F., Peiró, S., Ridao, M., Sanfélix-Gimeno, G., Gènova-Maleras, R., & Catalá, M. A. (2012). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC psychiatry*, 12(1), 168. doi:10.1186/1471-244X-12-168.
24. Caye, A., Swanson, JM., Coghil, D., & Rohde, LA. (2018). Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry*;24(3):390-408. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>.
25. Clavenna, A., & Boniati, M. (2017). Pediatric pharmacoepidemiology - Safety and effectiveness of medicines for ADHD. *Expert opinion on Drug Safety*, 16 (12),1335-1345. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017>.
26. Chamorro, M. (2018). *Evaluación de los patrones de sueño en niños con TDAH de nuevo diagnóstico comparado con controles sanos*. Tesis Doctoral, Universidad de Málaga. <https://hdl.handle.net/10630/17266>.
27. Chamorro, M., Lara, JP., Insa, I., Espadas, M.,& Alda-díez, JA. (2017). Evaluación y tratamiento de los problemas de sueño en niños diagnosticados de trastorno por déficit de atención/hiperactividad: actualización de la evidencia. *Rev Neuro*;64(9):413-21. <https://doi.org/10.33588/rn.6409.2016539>
28. Chaput, J-P. (2013). Sleep patterns, diet quality and energy balance. *Physiology and Behavior*; 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.09.006>.
29. Chin, W.C., Huang, Y.S., Chou, Y.H., Wang, C-H., Chen, K-T., Fu J., & Hsu, S-C. (2018). Subjective and objective assessments of sleep problems in children with attention deficit/hyperactivity disorder and the effects of methylphenidate treatment. *Biomed J*, 41(6):356-63. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.10.004>.
30. Cho, S-C., Kim, J-W., Kim, B-N., Hwang, J-W., Shin, M-S., Park, M., Kim, S., Chon, D-Y., Yoo, H-J., Chung, U-S., Son, J-W., & Park, T-W.(2008). Association between the alpha-2C-adrenergic receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder in a Korean sample. *Neurosci Lett*;446(2-3):108-111. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.09.058>.
31. Cohen-Zion, M., & Ancoli-Israel, S. (2004) Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev*; 8(5): 379-402. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.06.002>.

32. Conners, C., Sitarenios, G., Parker, J., & Epstein, J. (1998). The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*;26(4):257-68.
33. Corkum, P., Begum, E.A., Rusak, B., Rajda, M., Shea, S., Macpherson, M., Williams, T., Spurr, K & Davidson, F.(2020). The effects of extended-release stimulant medication on sleep in children with ADHD. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*;29(1):33-43.
34. Corkum, P., Panton, R., Ironside, S., MachPherson, M., & Williams, T. (2007). Acute Impact of Immediate Release Methylphenidate Administered Three Times a Day on Sleep in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder». *J Pediatr Psychol*, 34(1):110-2. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn109>.
35. Corkum, P., Tannock, R., Moldofsky, H., Hogg-Johnson, S., & Humphries, T. (2001). Actigraphy and parental ratings of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Sleep*; 24 (3): 303-312. <https://doi.org/10.1093/sleep/24.3.303>.
36. Correas-Laufer, J., Bardudo, E., & Quintero, F. J. (2006). Déficit de atención en el adulto: aspectos conceptuales. En F. J. Quintero, J. Correas-Laufer & F. J. Quintero-Lumbreras (Eds.), *Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad a lo largo de la vida*. (pp. 211-216). Ediciones Ergon.
37. Cortese, S. (2018). Are the effects of methylphenidate uncertain?. Vol. 35, *Irish Journal of Psychological Medicine*;163-7. <https://doi.org/10.1017/ipm.2018.16>
38. Cortese, S., Faraone, S.V., Konofal, E., & Lecendreux, M. (2009). Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 48(9): 894-908. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181ac09c9>.
39. Criado, J.J., & Romo, BC. (2003). Variability and tendencies in the consumption of methylphenidate in Spain. An estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*: 11;1;37(9):806-10. <https://doi.org/10.33588/rn.3709.2003366>.
40. Cuffe, S.P., Visser, S.N., Holbrook, J.R., Danielson, M., Geryk, L., Wolraich, M & McKeown, R. (2015). ADHD and Psychiatric Comorbidity: Functional Outcomes in a School-Based Sample of Children. *J Atten Disord*;24(9):1345-1354. <https://doi.org/10.1177/1087054715613437>.
41. De Crescenzo, F., Licchelli, S., Ciabattini, M., & Menghini, D. The use of actigraphy in the monitoring of sleep and activity in ADHD:A meta-analysis. *Sleep Med Rev*;26:9-20. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.04.002>.
42. Donfrancesco, R., Innocenzi, M., Marano, A., & Biederman, J. (2012). Deficient emotional self-regulation in ADHD assessed using a unique profile of the child behavior

- checklist (CBCL): replication in an italian study. *Journal of attention disorders*, 19(10), 895-900. <https://doi.org/10.1177/1087054712462884>.
43. DuPaul, GJ., Power, TJ., Anastopoulos, AD., Reid, R. (1998). *ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. The Guilford Press; 1998.
 44. Faraone, S.V., Biederman, J., Morley, CP., & Spencer, TJ. (2008). Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 47(9):994-1009. <https://doi.org/10.1097/CHI.ObO13e31817eOea7>.
 45. Faraone, S.V. & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24: 562-575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
 46. Faraone, S.V, Rostain, A. L., Blader, J., Busch, B., Childress, A. C., Connor, D. F., & Newcorn, J. H. (2019). Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder-implications for clinical recognition and intervention. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 60(2), 133-150. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12899>.
 47. Fargason, R.E., Fobian, A.D., Hablitz, L.M., Jodi, R., White, B.A., Cropsey, K.L., & Gamble, K.L. (2017). Correcting delayed circadian phase with bright light therapy predicts improvement in ADHD symptoms: A pilot study. *Psychiatry Res*;91:105–10. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.004>.
 48. Fernandes, S., Piñon, A., & Vázquez-Justo, E. (2017). ADHD and Associated Disorders: Concept, Evolution and Etiology of ADHD. Institute for Local Self-Government Maribor, 1-6. <https://doi.org/10.4335/978-961-6842-80-8.1> ISBN.
 49. Franke, B., Neale, B. M., & Faraone, S. V. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics*, 126(1), 13–50. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0663-4>
 50. Freeman, R.D., Fast, D.K., Burd, L., Kerbeshian, J., Robertson, M.M., & Sandor, P. (2000). An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol*;42(7):436-447. <https://doi.org/10.1017/s0012162200000839>.
 51. Galland, B., Gail, T., & Taylor, B. (2010). The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study. *Journal of Sleep Research*; 19 (2): 366-373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00795.x>
 52. García, A., Blasco-Fontecilla, H., Huete, B., & Sabaté, J. (2015). Tratamiento farmacológico estimulante del TDAH. *Rev Esp Pediatr*; 71(2):75-81.
 53. Gregory, A., & Sadeh, A (2012). Sleep, emotional and behavioral difficulties in children and adolescents. *Sleep Medicine Reviews*: 4;16(2): 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2011.03.007>.

54. Greven C.U, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer, L., Van Hulzen, K., Rommelse, N., Schweren, L., Hoekstra, P., Hartman, C., Heslenfeld, D., Oosterlaan, J., Faraone, S.V., Franke, B., Zwiers, M., Arias-Vasquez, A., Buitelaar, J.(2015). 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*;72(5):490-499. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3162>.
55. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes.(2010). Coordinador Fundació Sant Joan de Déu. Guía de práctica clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18.
56. Guerrero, R. (2016). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: Entre la patología y la normalidad. Libros Cúpula 6ª edición. Ed: planeta S.A.
57. Hazell, P. (2007) Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *J Paediatr Child Health*;43(1-2):19-24. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.00995.x>.
58. Hervás, A., & Durán, F. (2014). El TDAH y su comorbilidad. *Pediatr Integral*; 18(9):643-654
59. Hidalgo-Vicario, M., & Sánchez-Santos, L. (2014) Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Manifestaciones clínicas y evolución. Diagnóstico desde la evidencia científica. *Pediatr Integral*; 18(9):609-623.
- Holby, A., Jørgensen, J., & Bilenberg, N. (2008) Actigraphic and Parental Reports of Sleep Difficulties in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatrics*; 162(4): 323-9. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.4.323>.
60. Huang, Y-S., Tsai, M-H., & Guilleminault, C. (2011). Pharmacological Treatment of ADHD and the Short and Long Term Effects on Sleep. *Curr Pharm Des*;17(15):1450-8. <https://doi.org/10.2174/138161211796197179>.
61. Kosse, R.C., Bouvy, M.L., Philbert, D., De Vries, T.W.,& Koster, ES. (2017) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder medication use in adolescents: The patient's perspective. *J Adolesc Heal*;61(5):619-25. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.05.027>
62. Kwon, HJ., & Lim, MH. (2013). Association Between Dopamine Beta-Hydroxylase Gene Polymorphisms and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Korean Children. *Genet Test Mol Biomarkers*;17(7):529-534. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0072>.

63. Larson, K., Russ, S.A., Kahn, R.S., & Halfon, N. (2011) Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD. *Pediatrics*; 127(3): 462-70. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0165>.
64. Le Cornu, F., & Dimitriou, D. (2017). Poor sleep has negative implications for children with and without ADHD, but in different ways. *Behav Sleep Med*;17(4):423-36. <https://doi.org/10.1080/15402002.2017.1395335>.
65. Lenzi, F., Cortese, S., Harris, J., & Masi, Gabriele. (2018). Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*; 84: 359-367. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.010>.
66. Loro-López, M., Quintero, J, García-Campos, N., Giménez-Gómez, B., Pando, F., Varela-Casal, P., Campos, J.A., & Correas-Lauffer, J. (2009). Actualización del tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*; 49, 257-264. <https://doi.org/10.33588/rn.4905.2009210>.
67. Malhotra, A.K., Kestler, L.J., Mazzanti, C., Bates, J.A., Goldberg, T., & Goldman, D. (2002) A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*;159(4):652-654. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.652>.
68. Mardomingo, M.J (2015). Tratado de psiquiatría del niño y del adolescente. En Mardomingo Sanz, M.J (Ed). *Psiquiatría del Niño y del Adolescente: Método, Fundamentos y Síndromes* (1ªed. Pp. 415-418). Ediciones Díaz de Santos, S.A.
69. Masi, G., Muratori, P., Manfredi, A., Pisano, S., & Milone, A. (2015). Child behaviour checklist emotional dysregulation profiles in youth with disruptive behaviour disorders: Clinical correlates and treatment implications. *Psychiatry Research*, 225(1-2), 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.019>.
70. Mick, E., Biederman, J., Jetton, J., & Faraone, S.V. (2000). Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 10(3):223-231. <https://doi.org/10.1089/10445460050167331>.
71. Mick, E., Biederman, J., Pandina, G., & Faraone, S. V. (2003). A preliminary meta-analysis of the child behavior checklist in pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 53(11), 1021-1027. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00234-8)
72. Mick, E., & Faraone, S V. (2008). Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*;17(2):261-284. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.011>.

73. Minde, K., Eakin, L., Hechtman, L., Ochs, E., Bouffard, R., Greenfield, B., & Looer, K. (2003). The psychosocial functioning of children and spouses of adults with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*;44(4):637-646. [https://doi.org/ 10.1111/1469-7610.00150](https://doi.org/10.1111/1469-7610.00150).
74. Mindell, J.A., & Meltzer, L.J. (2008). Behavioural sleep disorders in children and adolescents. *Ann Acad Med Singapore*;37(8):722-8.
75. Monuteaux, M.C., Biederman, J., Doyle, A.E., Mick, E., & Faraone, S.V. (2009). Genetic Risk for Conduct Disorder Symptom Subtypes in an ADHD Sample: Specificity to Aggressive Symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;48(7):757-764. [https://doi.org/ 10.1097/CHI.0b013e3181a5661b](https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181a5661b).
76. Moreuau, V., Rouleau, N., & Morin, C.M. (2014). Sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder reports. *Behav Sleep Med*; 12(1): 69-83. [https://doi.org/ 10.1080/15402002.2013.764526](https://doi.org/10.1080/15402002.2013.764526).
77. Mowlem, F., Rosenqvist, M., Martin, J., Lichtenstein, P., Asherson, P., & Larsson, H. (2019). Sex differences in predicting ADHD clinical diagnosis and pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*; 28(4): 481-489. [https://doi.org/ 10.1007/s00787-018-1211-3](https://doi.org/10.1007/s00787-018-1211-3).
78. MTA Cooperative Group.(1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 12;56(12):1073-86. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1073>.
79. Nock, M.K., Kazdin, A.E., Hiripi, E., & Kessler, RC. (2007). Lifetime prevalence, correlates, and persistence of oppositional defiant disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication. *J Child Psychol Psychiatry*;48(7):703-713. [https://doi.org/ 10.1111/j.1469-7610.2007.01733.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01733.x).
80. Patterson, G. R., & Capaldi, D. M. (1990). A mediational model for boys' depressed mood. In J. E. Rolf, A. S. Masten, D. Cicchetti, K. H. Nuechterlein, & S. Weintraub (Eds.), *Risk and protective factors in the development of psychopathology* (p. 141–163). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511752872.010>
81. Pliszka, S.R., Wilens, T.E., Bostrom, S., Arnold, V.K., Marraffino, A., Cutler, A.J., López, F.A., DeSousa, N.J, Sallee, F.R, Incledon, B., & Newcorn, J.H. (2017). Efficacy and safety of HLD200, delayed-release and extended-release methylphenidate, in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*;27(6):474-82. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0084>.
82. Poirier, A., & Corkum, P. (2018). Night-to-night variability of sleep in children with ADHD and typically developing controls. *J Atten Disord*;22(10):942-6. <https://doi.org/10.1177/1087054715575065>.

83. Polaino,A., Chiclana,C., López,F., & Hernández, G. (2017). Fundamentos Psicopatología. Ed: BibliotecaOnline SL.
84. Portela, A., Carbonell,M., Hechavarría,T., & Jacas,C. (2016). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: algunas consideracions sobre su etiopatogenia y tratamiento. *Medisan*; 20(4): 553-563.
85. Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Olsen, J. L., Halls, C., Kondo, D. G., Williams, E. D., & Robinson, R. J. (2010). Emotional dysregulation as a core feature of adult ADHD: its relationship with clinical variables and treatment response in two methylphenidate trials. *Journal of ADHD & Related Disorders*, 1(4), 53-64. <https://doi.org/10.1007/s12402-015-0176-z>.
86. Ricketts, E.J., Sturm, A., McMakin, D.L., McGuire, J.F., Tan, P.Z., Smalberg, F.B., McCracken, J.T, Colwell, C.S., & Piacentini, J.(2018). Changes in Sleep Problems Across Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment: Findings from the Multimodal Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*;28(10):690-8. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0038>.
87. Ríos-Hernández, A., Alda, JA., Farran-Codina, A., Ferreira-García, E., & Izquierdo-Pulido, M. (2017). The mediterranean diet and ADHD in children and adolescents. *Pediatrics*;139(2):e20162027. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2027>.
88. Robb, A., Findling, R., Childress, A., Berry, S., Belden, H & Wigal, B. (2017). Efficacy, Safety, and Tolerability of a Novel Methylphenidate Extended- Release Oral Suspension (MEROS) in ADHD. *J Atten Disord*; 21 (14): 1180-1191. <https://doi.org/10.1177/1087054714533191>.
89. Robertson, MM., Eapen, V., & Cavanna, AE. (2009). The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: A cross-cultural perspective. *J Psychosom Res*;67(6):475-483. 120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.07.010>.
90. Rodríguez, P.J y Barrau V.M (2012). Trastornos del comportamiento. *Pediatr Integral*: XVI (10): 760-768.
91. Rubia, K., Alegría, AA., & Brinson, H. (2014) Brain abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Rev Neurol*; 24:58 Suppl 1:S3-16.
92. Rucklidge, J.J., & Tannock, R. (2001). Psychiatric, psychosocial and cognitive functioning of female adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;40 (5): 530-40. <https://doi.org/10.1097/00004583-200105000-00012>.
93. Sadeh, A., Alster, J., Urbach, D., & Lavie, P. (1989). Actigraphically based automatic bedtime sleep-wake scoring: Validity and clinical applications. *J Ambul Monit*;2(3):209-16.

94. Saucedo, J.M & Maldonado, J.M (2005). Medicamentos estimulantes en el tratamiento del TDAH. *Plasticidad y restauración neurológica*, 4(1-2):75-80.
95. Scassellati, C., Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Gennarelli, M. (2012). Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(10), 1003–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.015>
96. Schachter, H.M., Pham, B., King, J., Langford, S., & Moher, D. (2001). How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents: A meta-analysis. *CMAJ*; 27:165(11):1475-1488.
97. Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., & Leibenluft, E. (2014). Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry*;171(3), 276–293. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070966>.
98. Solleveld, M.M., Schranter, A., Baek, H.K., Bottelier, M.A., Tamminga, H.G.H., Bouziane, C., et al. (2020). Effects of 16 weeks of methylphenidate treatment on actigraph-assessed sleep measures in medication-naive children with ADHD. *Front Psychiatry*;11(February):1-9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00082>
99. Shenkin, S.D., Starr, J.M., Deary, I.J. (2014). Birth Weight and Cognitive Ability in Childhood: A Systematic Review. *Psychol Bull*;130(6):989-1013. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.6.989>.
100. Solleveld, M., Schranter, A., Baek, H.K., Bottelier, M.A., Tamminga, H.G.H., Bouziane, C., Stoffelsen, R., Lucassen, P.J., Van Someren, E., Rijdsman, R.M & Reneman, L. (2020). Effects of 16 Weeks of Methylphenidate Treatment on Actigraph-Assessed Sleep Measures in Medication-Naive Children With ADHD. *Front Psychiatry*;11:82. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00082>.
101. Soutullo, C. (1996). Traducción al Español de la Entrevista Diagnóstica: Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia, Present & Lifetime Version (K-SADS-PL,1996).<http://www.cun.es/dms/cun/archivos/pdf/psiquiatria-sicologiamedica/KSADSEsp>.
102. Soutullo-Esperón, C., & Álvarez-Gómez, M. (2014). Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia. *Pediatr Integral*;18(9):634-642.
103. Stein, D., Pat-Horenczyk, R., Blank, S., Dagan, Y., & Gumpel, TP. (2002). Sleep disturbances in Adolescents with Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Learn Disabil*; 35(3): 268-275. <https://doi.org/10.1177/002221940203500308>.

104. Stein, MA., Weiss, M., & Hlavaty, L. (2012). ADHD Treatments, Sleep, and Sleep Problems: Complex Associations. *Neurotherapeutics*;9(3):509-17. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0860-0>.
105. Steingard, R., Taskiran, S., Connor, D.F., Markowitz, J.S., & Stein, M.A. (2019). New formulations of stimulants: An update for clinicians. *J Child Adolesc Psychopharmacol*;29(5):324-39. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0043>.
106. Storebø, OJ., Pedersen, N., Ramstad, E., Kielsholm, M.L., Nielsen, S.S., Krogh, H.B., Moreira-Maia, C.R., Magnusson, F.L., Holmskov, M., Gerner., T, Skoog, M., Rosendal, S., Groth, C., Gillies, D., Buch Rasmussen, K., Gauci, D., Zwi, M., Kirubakaran, R., H Håkonsen, S.J, Aagaard, L., Simonsen, E., Gluud, C. (2018). Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev*;9:5(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2>.
107. Stuckert, G., O’Laughlin, L., & Brubaker, B. (2012). Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Sleep Disturbances: Consideration of Parental Influence. *Behav Sleep Med*;10(1):41-53. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.636274>.
108. Stringaris, A., & Goodman, R. (2008). Mood lability and psychopathology in youth. *Psychological medicine*, 39(8), 1237-1245. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004662>.
109. Sung, V., Hiscock, H., Sciberras, E., & Efron, D. (2008). Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Prevalence and the effect on the child and family. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*;162(4), 336-342. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.4.336>.
110. Thapar, A., Langley, K., Owen, MJ., & O’Donovan, MC. (2007). Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med*;37(12):1681-1692. <https://doi.org/10.1017/S0033291707000773>.
111. Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*; 135(4), e994-e1001. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>.
112. Toro, J., Castro, J., García, M., & Lázaro, L. (1997). Psicofarmacología clínica de la infancia y adolescencia. Ediciones Díaz de Santos.
113. Wajszilber, D., Santisteban, JA., & Gruber, R. (2018). Sleep disorders in patients with ADHD : impact and management challenges. *Nat Sci Sleep*;10:453–80. <https://doi.org/10.2147/NSS.S163074>.

114. Waxmonsky, J., Mayes, S., Fernandez-Mendoza, J., Waschbusch, D., Bendixsen, B., & Bixler, E. (2017). The association between Disruptive Mood Dysregulation Disorder symptoms and sleep problems in children with and without ADHD. *Sleep Medicine*, 37(9):180-186. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.02.006>.
115. Wechsler, D. (2005). *WISC IV Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV*. TEA Ediciones.
116. Wechsler, D. (2007). *WISC-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV* (2a ed.). TEA Ediciones.
117. Wynchank, D., Bijlenga, D., Beekman, A. T., Kooij, J. J. S., & Penninx, B. W. (2017). Adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and insomnia: an update of the literature. *Current Psychiatry Reports*;19(12), 98. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0860-0>.
118. Xia, W., Shen, L., & Zhang, J. (2015). 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*;27(6):356-367. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215115>.
119. Yoshimasu, K., Barbaresi, W.J., Colligan, R.C., Voig, R.C., Killian, J.M., Weaver, A.L., & Katusic, S.K. (2012). Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: a population-based birth cohort study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines*;53(10):1036-1043. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02567.x>.

9. ANEXOS

9. Anexos

A1. Otras publicaciones

A.1- Miriam.S & Alda, J.A (2020). *Coronavirus y adolescentes: consejos para gestionar el confinamiento*. FAROS Sant Joan de Déu.

Coronavirus y adolescentes: consejos para gestionar el confinamiento



30/03/2020

Fuente:

[FAROS Sant Joan de Déu](#)

Las primeras noticias que llegaron sobre el coronavirus hablaban de una enfermedad que afectaba, básicamente, a la gente mayor o a personas con patologías previas. Parecía que los niños y adolescentes eran prácticamente inmunes a esta enfermedad por aquél entonces.

Los hechos posteriores han desmentido esta teoría inicial. Los últimos datos publicados por el Ministerio de Sanidad nos muestran cómo la gente joven también puede infectarse por coronavirus y, aunque en menor porcentaje que los adultos, también puede tener complicaciones graves.

Ante esta situación, la obligación de cada uno es quedarse en casa en cuarentena, con todo lo que eso conlleva para un adolescente: no ver a su grupo de amigos ni a su pareja físicamente; pasar 24 horas con sus padres; en definitiva, **limitar su independencia y autonomía.**

Uno de los elementos característicos de los adolescentes es considerarse prácticamente inmunes e invencibles y vivir intensamente el presente sin preocuparse demasiado por el futuro. De esta forma, la sensación de que "no nos va a pasar nada", de que "es como una gripe", caló ampliamente entre la población adolescente.

Hemos visto durante estos días muchos tipos de recursos sobre qué hacer con los más pequeños para distraerlos, pero ¿dónde quedan los adolescentes?

La primera tarea de los padres sobre nuestros hijos adolescentes sería convencerles de que la enfermedad también puede afectarlos a ellos, y de gravedad, y lo que es también muy importante, **que podían ser portadores asintomáticos de este virus y contagiar a todo su entorno**, en este caso su familia, dados los días de confinamiento en los que nos ha tocado vivir.

En los momentos actuales, entendemos que todas las familias ya han realizado esta primera comunicación y que los adolescentes son ya conscientes del peligro que conlleva este virus y de la necesidad del confinamiento. Ello no quita que tengamos que hacer recordatorios. Es importante utilizar, no solo las palabras adecuadas, sino también el tono correcto.

Una vez el adolescente ha aceptado su suerte, esto es, confinarse con sus padres en un espacio común que en la mayoría de los casos obliga a compartir muchas horas juntos, **debemos intentar fijar unas nuevas reglas del juego familiar**. Es una nueva situación a la que nos enfrentamos y en la que no estamos en absoluto preparados, ni los adolescentes ni los padres.

Es por ello por lo que a continuación queremos transmitir una serie de consejos que entendemos que pueden ser útiles para ir sobrellevando esta situación temporal. Se trata de una especie de cronograma familiar.

Consejos para un óptimo confinamiento con hijos adolescentes

1. **Los días laborables son días laborables.** A partir de esta primera premisa, obvia pero fundamental para convivir con el confinamiento, el día tiene que estar organizado, debemos tener una rutina. Hay que fijar una hora para levantarse, a ser posible parecida a la que teníamos antes de la crisis y durante la mañana fijar un horario de estudio para mantener al día las asignaturas. Durante el estudio intentar que el móvil no esté presente ya que es una fuente constante de distracción. Se debería hacer un pequeño descanso a mitad de la mañana, como el recreo cuando van a clase, donde puedan comer algo y consultar el móvil.
2. **La comida del mediodía tiene que convertirse en el primer gran encuentro del día.** Recomendamos que el adolescente esté durante la preparación de las comidas y que no se limite a sentarse a la mesa y comer. Quizá es el momento para poder compartir el gusto

por la cocina e ir introduciéndolo en este mundo o de hacerlos conscientes del esfuerzo que implica tener que hacer cada día la comida.

3. **La tarde puede convertirse en momento de conexiones y juegos en común.** Un adolescente necesita, quizás un poco más que el resto, conectar con sus amigos y con su pareja para seguir con su vida social. Recomendamos que esas conversaciones sigan, pues de esta forma la sensación de aislamiento será menor.
4. **Realizar ejercicio.** Antes de la cena es un buen momento para intentar realizar ejercicio juntos. Hay multitud de aplicaciones móviles llenas de **posibilidades para toda la familia o videos en la red con recomendaciones para todas las edades.**
5. **Después de la cena hay varias opciones.** Recomendamos poder ver juntos una película o una serie y tratar de ir a dormir en la misma franja que un día laboral.
Durante los fines de semana, todo es diferente, pero **hay que intentar mantener los hábitos de comida saludable juntos y ejercicio en común.**

Seguramente los cinco consejos que hemos incorporado en este artículo son de difícil cumplimiento en el mundo de la adolescencia, pero debemos intentarlo. **Debemos intentar que sigan estudiando y que se limite su exposición a los juegos y a las redes sociales.** Debemos intentar que hagan ejercicio de forma regular y que coman de forma saludable, y que tengan unos horarios de despertarse y acostarse similares a cuando tenían clase.

Por último, **y por encima de todo ello, debemos tratar de comprender su situación.** Desarrollar al máximo nuestra empatía (por algo somos adultos) y comprender que para ellos también es una situación muy difícil, la de convivir 24 horas del día con sus padres, nos ayudará a conectar mejor con ellos.

Si somos capaces, y no perdemos los nervios, **esta época de confinamiento puede servirnos para potenciar un poco más el concepto amplio de familia, y conocer un poco más a nuestros hijos.**

Sin ninguna duda, será muy importante en un futuro cercano y quizás seamos capaces de recordar este confinamiento obligado como una etapa más del aprendizaje vital.

Etapas:
Adolescentes

Temas:
Salud
Enfermedades y afecciones
Víricas



Àrea de Salut Mental

José Ángel Alda Díez

Miriam Sanabra González



SJD Sant Joan de Déu
Barcelona · Hospital

[Hospital Sant Joan de Déu](#)

[Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues de Llobregat](#)

B. Comunicaciones en congresos científicos

B.1- Comunicación 1. Póster.

Título: FocusLocus ADHD Management Gaming System for educational achievement and social inclusion: Preliminary Results

Autores: Del Val, Andrea., Sanabra, M., Navarra, J., Vidal, S., Ventura, E., & Alda, J.A.

Congreso: 7th World Congress ADHD 2019, Lisbon.

Introduction

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common disorders affecting children. Symptoms of ADHD include Inattention, Hyperactivity and Impulsivity. FocusLocus is an EU H2020 Innovation Action project that uses gamified intervention program to overcome ADHD symptoms.

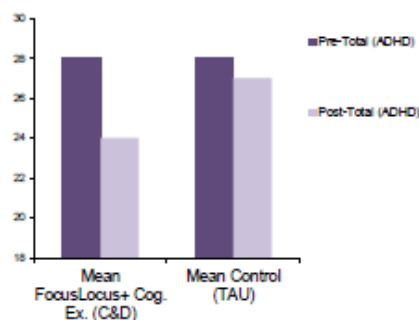
The objective of this study is:

- Determine if there are improvements in the level of ADHD symptomatology after a gamification program.

Results

Age	M=10,1/ ±1,83
Gender	M=56 / F=19
Diagnosis	ADHD-I=28 / ADHD-H=2 / ADHD-C=45

ADHD RS IV Total results before and after the treatment



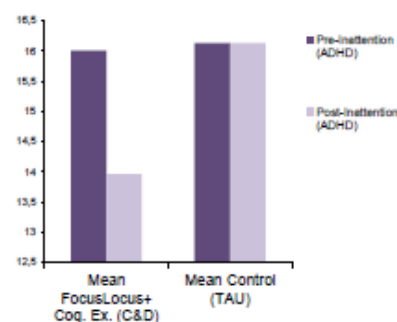
Method

Participants were recruited from Hospital Sant Joan de Déu (HSJD - Barcelona) and Centre de Salut Mental Infantil i Juvenil (CSMIJ - Mollet and Vilanova i la Geltrú). Clinical questionnaires were used for pre and post evaluation (ADHD RS IV, Conners 3, Brief 2, CBCL, CHIP-CE / PRF, SCARED, SCQ - A / B, YSR and CDI) and standardized tests to evaluate children (K-SADS, CGI, CGAS, WISC-V, CPT-3, ENFEN and CANTAB).

The study include a total of 75 participants with ADHD diagnosis, aged between 8 and 14 years old and with a mean IQ of 94,6 (±14,7). Inclusion criteria was met and participants were pseudo-randomly assigned into four active groups (A,B,C and D) without pharmacological treatment and in one control group (E) following their treatment as usual (TAU). Groups A and B played Focus Locus main game and groups C and D also played Focus Locus main game with cognitive exercises.

Results

ADHD RS IV Inattention results before and after the treatment



Conclusion

A slightly non significant improvement was observed in all FocusLocus groups in ADHD/Total and ADHD/Inattention. FocusLocus groups that performed cognitive training exercises (groups C and D) also showed nearly-significant improvement in Hyperactivity subscale.

FocusLocus shows a tendency of improvement in ADHD clinical outcomes. We should keep in mind that the duration of the pilot study may not be enough to see any significant improvement on measures used in everyday-life Clinical Assistance. Even if there are non-significant or nearly-significant results, we observe promising differences between children who played FocusLocus and children who received treatment as usual (TAU). To improve clinical outcomes and for further studies, it might be important to train for longer time and to have a bigger sample.

-Qian, X., Loo, B. R. Y., Castellanos, F. X., Liu, S., Koh, H. L., Poh, X. W. W., ... Zhou, J. (2018). Brain-computer-interface-based intervention re-normalizes brain functional network topology in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, 8(1).doi:10.1038/s41398-018-0213-8.

Financed by: EU H2020-ICT-2016-1 – Topic: ICT-24-2016 “Gaming and gamification” – Innovation Action.

B.2- Comunicación 2. Póster

Título: Focus Locus: Sistema de gamificación como intervención del TDAH: Resultados.

Autores: Sanabra, M., Del Val, A., Navarra, J., & Alda, J.A.

Congreso: Aitana Congress 2019, Oviedo.



5th INTERNATIONAL CONGRESS OF CLINICAL AND HEALTH PSYCHOLOGY ON CHILDREN AND ADOLESCENTS

Seeking improvements in psychological treatments

2019
NOVEMBER
14-16

OVIEDO
SPAIN

Nº póster: 055

FOCUS LOCUS: SISTEMA DE GAMIFICACIÓN COMO INTERVENCIÓN DEL TDAH PARA CONSEGUIR LOGROS EDUCATIVOS E INCLUSIÓN SOCIAL: RESULTADOS PRELIMINARES



Sanabra, M.^{1,2}; Del Val, Andrea^{1,2}; Navarra, J.²; & Aida-Díez, JA.¹



Unidad de TDAH del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)¹, Departamento de Investigación de Sant Joan de Déu (Barcelona)² Department of Cognition Development and Educational Psychology; Universidad de Barcelona³

Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos más comunes que afecta a la población infantil. Los síntomas nucleares de este trastorno son: inatención, hiperactividad e impulsividad.

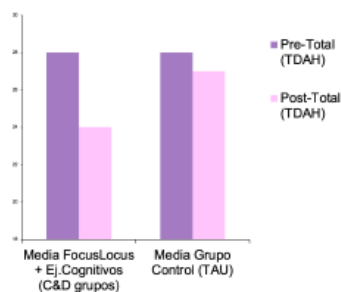
Focus Locus es un Proyecto innovador de la UE H2020 que utiliza un programa de gamificación como intervención para superar los síntomas del TDAH. Es un método de entrenamiento cognitivo para las habilidades mentales y motoras.

El objetivo de este estudio es determinar si existen mejoras a nivel de sintomatología del TDAH, después del programa de gamificación.

Resultados

Edad	M=10,1/ ±1,83
Sexo	M=56 / F=19
Diagnóstico	TDAH-A=28 / TDAH-H=2 / TDAH-C=45

ADHD RS IV Resultados antes y después del tratamiento



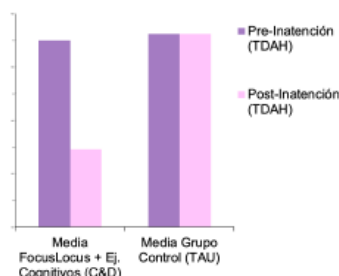
Método

Los pacientes fueron reclutados en el Hospital de Sant Joan de Déu (HSJD) y el Centro de Salud Mental Infantil y Juvenil (CSMIJ) de Mollet y de Vilanova y la Geltrú. Se utilizaron cuestionarios clínicos para la evaluación previa (ADHD RS IV, Conners 3, Brief 2, CBCL, CHIP-CE/PRF, SCARED, SCQ-A/B, YSR Y CDI) y las pruebas estandarizadas para evaluar a los niños (K-SADS, CGI, CGAS, WISC-V, CPT-3, ENFEN y CANTAB).

El estudio incluye un total de 75 participantes con diagnóstico de TDAH, con edades comprendidas entre 8 y 14 años, y con un coeficiente intelectual medio de 94,6 (± 14,7). Se cumplieron los criterios de inclusión y los participantes fueron asignados de forma pseudoaleatoria a cuatro grupos activos (A,B,C,D) sin tratamiento farmacológico y en un grupo control (E) siguiendo su tratamiento habitual (TAU). Los grupos A y B jugaron el juego principal de Focus Locus y los grupos C y D jugaron al juego principal de Focus Locus más ejercicios cognitivos.

Resultados

ADHD RS IV Resultados inatención antes y después del tratamiento



Conclusiones

Se observó una mejora ligeramente no significativa en todos los grupos de Focus Locus TDAH/Total y TDAH/Inatención. Los grupos de Focus Locus que realizaron ejercicios de entrenamiento cognitivo (Grupos C y D) también mostraron una mejora casi significativa en la subescala de hiperactividad.

Focus Locus muestra una tendencia a mejorar los resultados clínicos del TDAH. Debemos tener en cuenta que la duración del estudio piloto puede no ser suficiente para ver una mejora significativa en las medidas utilizadas en cuanto a la clínica del día a día. Aunque hay resultados no significativos o casi significativos, observamos diferencias prometedoras entre los niños que jugaron al juego de Focus Locus y aquellos que recibieron su tratamiento habitual (TAU). De cara a próximos estudios, y para obtener mejores resultados, sería interesante realizar un entrenamiento más largo y con una muestra más grande.

Referencias

Qian, X., Loo, B. R. Y., Castellanos, F. X., Liu, S., Koh, H. L., Poh, X. W. W., ... Zhou, J. (2018). Brain-computer-interface-based intervention re-normalizes brain functional network topology in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, 8(1).doi:10.1038/s41398-018-0213-8.

B.3- Comunicación 3. Póster

Título: The effects of pharmacological treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) on sleep.

Autores: Sanabra, M., Del Val, Gómez-Hinojosa, T., & Alda, J.A.

Congreso: Aitana Congress 2019, Oviedo.



5th INTERNATIONAL CONGRESS OF CLINICAL AND HEALTH PSYCHOLOGY ON CHILDREN AND ADOLESCENTS

Seeking improvements in psychological treatments

2019
NOVEMBER
14-16

OVIEDO
SPAIN

Nº póster: 054

THE EFFECTS OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) ON SLEEP

Sanabra, M.^{1,2}; Gómez-Hinojosa, T.²; Alda-Diez, J.A.¹



Attention Deficit Hyperactivity Disorder Unit of Hospital Sant Joan de Déu of Barcelona¹, URL Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i l'Esport²



Introduction

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common mental disorders diagnosed and treated in childhood, that affects 3-9% of children. The most common treatment options include pharmacological and psychological interventions.

The objective of this study is:

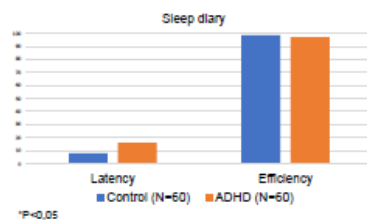
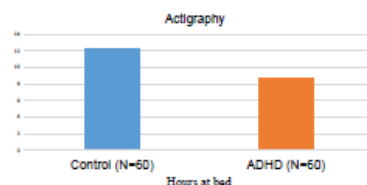
- Analyze sleep patterns comparing ADHD naïve patients (N=60) and control group (N=60).
- Analyze sleep patterns on ADHD patients pre (N=33) and post (N=33) pharmacological treatment to see if there are differences.

Results

1.1- General characteristics in subjects with ADHD and in control subjects.

	Control (n=60)	ADHD (n=60)	p-value
Gender, %male (n)	56,7 (34)	56,7 (34)	—
Age, years	9,3 (2,8)	9,3 (2,8)	—
Height, cm	136,5 (16,8)	138,6 (17,3)	0,49
Weight, kg	38,1 (16,2)	36,4 (14,5)	0,53
BMI, kg/m ²	19,6 (4,2)	18 (3,3)	0,04
BMI z-score	0,69 (1,1)	0,25 (1,1)	0,02

1.2- Results comparing ADHD (N=60) and control group (N=60)



Conclusion

Significant differences were found in sleep parameters between ADHD patients and the control group. But no significant differences before and after taking pharmacological treatment. The current findings suggest that sleep problems may be associated to ADHD and not to medication. Therefore, our sample of those participants taking pharmacological treatment was quite small.

References

Catalá-López, F., Hulstón, B., Núñez-Beltrán, A., Mayhew, A. D., Page, M. J., Ridao, M., ... Moher, D. (2015). The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *Systematic Reviews*, 4(19), 1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355>

NICE. (2018). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE Guideline. (March). <https://doi.org/10.1002/ng.1945>

Storebo, O. J., Krogh, H. B., Ramstad, E., Moreira-Maia, C. R., Holmskov, M., Skoog, M., ... Gluud, C. (2015). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ (Online)*, 361. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5203>

Method

Participants were recruited from Hospital Sant Joan de Déu (HSJD-Barcelona). Standardized tests were used to evaluate children (K-SADS-PL, WISC-IV) and clinical questionnaires were used for pre and post evaluation (ADHD RS IV, Conners 3, CBCL). Sleep patterns were analyzed through subjective (sleep diary) and objective measures (actigraphy).

The actigraphy gives us information about: latency, Wake after sleep onset, Awakenings, Avg. Awakenings, Efficiency and the total number of minutes the subject was in bed and Sleep Diary (developed by clinicians of the Hospital) gives us information about: Total time in bed, latency, efficiency, total time asleep and awakenings.

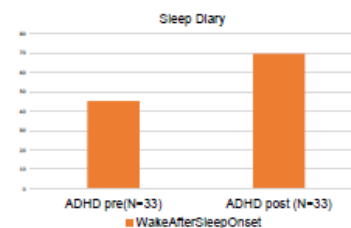
The sample included 120 children, predominantly boys (56,7%) with an average of 9.36 ± 2.89 years divided in two groups matched by age and sex: a) a case group of 60 children diagnosed with ADHD naïve, no matter the subtype, according the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), b) and a control group of 60 children without ADHD. All the participants had to meet inclusion/exclusion criteria.

The study was divided in 2 phases:

- Analysis comparing ADHD group (N=60) drug naïve and control group (N=60), to observe if there were sleep differences through actigraphy and sleep diary.
- From the ADHD group (N=60) a retest was offered 3 months later; 41 decided to continue; 33 begin treatment (27 MPH, 6 ATMX) and 8 did not want pharmacological treatment. So a second analysis was conducted, to see if there were differences before and after treatment, through actigraphy and sleep diary.

Results

1.3 Results comparing ADHD pre (N=33) and post pharmacological treatment.



*P<0,05. WakeAfterSleepOnset (WASO)= the total number of minutes subject was awake after sleep onset occurred.

- There are significant differences between ADHD patients and control group.
 - Actigraphy variables: hours at bed.
 - Sleep Diary: Latency and Efficiency
- There is only one significant difference between ADHD group pre and post pharmacological treatment.
 - Actigraphy variables: WakeAfterSleepOnset
 - Sleep Diary: No significant differences.

C. Certificados CEIC



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Jesús Pineda Sánchez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica
Fundació Sant Joan de Déu Esplugues de Llobregat (Barcelona)

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Sant Joan de Déu celebrada el día 23 de junio de 2011 se valoró la respuesta a las aclaraciones solicitadas para la realización del protocolo de estudio titulado **“Prevalencia de los trastornos del sueño en niños y adolescentes con diagnóstico reciente de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)”** código **CEIC PIC-17-11**, cuyo investigador principal es el **Dr. José Angel Alda Diez** y se informó **favorablemente**.

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat (Barcelona), a 28 de junio de 2011

Firmado:

Don Jesús Pineda Sánchez
Secretario CEIC Fundación SJD



CEIC Fundació Sant Joan de Déu

Informe Dictamen Favorable
Projecto Investigación Biomédica

C.I. PIC-105-17

26 de octubre de 2017

Dr. Pau Ferrer Salvans
Secretario del CEIC Fundació Sant Joan de Déu**CERTIFICA**

1ª. Que el CEIC Fundació Sant Joan de Déu en su reunión del día 26/10/2017, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "FocusLocus_ADHD management gaming system for educational achievement and social inclusion"

Código Interno: PIC-105-17

IP: Sr. Jordi Navarra Ordoño

Considera que:

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2ª. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3ª. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

- **HOSPITAL SANT JOAN DE DEU. Jordi Navarra Ordoño.**

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat, a 26 de octubre de 2017

Fdo:

Dr. Pau Ferrer Salvans
Secretario del CEIC Fundació Sant Joan de Déu

Edifici Docent Sant Joan de Déu - c. Santa Rosa, 39-57, 3a planta, 08950 Esplugues de Llobregat / Barcelona
Telèfon +34 93 600 97 51 - Fax +34 93 600 97 71 e-mail: info@fsjd.org web: www.fsjd.org



CEIC Fundació Sant Joan de Déu

Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.I. PIC-50-17

17 de mayo de 2017

Dr. Pau Ferrer Salvans
Secretario del CEIC Fundació Sant Joan de Déu**CERTIFICA**

1º. Que el CEIC Fundació Sant Joan de Déu en su reunión del día 04/05/2017, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Caracterización del perfil metabólico (bacteriano y no bacteriano) en niños y adolescentes con TDAH y evaluación de su valor como marcador diagnóstico"

Código Interno: PIC-50-17

IP: José Ángel Alda Díez

Considera que:

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

- **HOSPITAL SANT JOAN DE DEU. José Ángel Alda Díez.**

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat, a 17 de mayo de 2017

Fdo:

Dr. Pau Ferrer Salvans
Secretario del CEIC Fundació Sant Joan de Déu