



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis doctoral

UTILIDAD DE LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICO

Programa de Doctorado en Psiquiatría
Departament de Psiquiatria i Medicina Legal. Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Memoria presentada por **Xavier Estrada i Prat** para la obtención del título de Doctor. Trabajo realizado bajo la dirección de la Dra. Soledad Romero Cela y el Dr. Víctor Pérez Sola

Directora: **Dra. Soledad Romero Cela**

- (1) Servei de Psiquiatria i Psicologia Infantil i Juvenil, 2017SGR88, Institut de Neurociències, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona
- (2) Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid

Firma:

Director: **Dr. Víctor Pérez Sola**

- (1) INAD (Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions), Hospital del Mar, Barcelona
- (2) Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid
- (3) IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona
- (4) Profesor titular de Psiquiatría, Universitat Autònoma de Barcelona

Firma:

Tutor: **Dr. Enric Álvarez Martínez**

- (1) Director del Servei de Psiquiatria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- (2) Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid
- (3) IBsantpau (Investigació Biomèdica de Sant Pau), Barcelona
- (4) Profesor titular de Psiquiatría, Universitat Autònoma de Barcelona

Firma:



Barcelona, 2018

Dedicat als qui hi són i als qui ja no hi són

“Sleep, those little slices of death – how I loathe them.”

Edgar Allan Poe (1809-1849)

Agraïments

Miro enrera per a intentar comprendre que m'ha portat fins aquí.

Primer de tot agrair als pares. Al pare, per estimar-me i donar-m'ho tot. A la mare, per estimar-me i recolçar-me incondicionalment.

Als meus germans. Recordo com sovint se'n reient de mi. La "larva" em deien - ara somric pensant que potser tenien raó- mentre em molestaven quan intentava estudiar. Quan estava cansat de fer els deures, m'apuntava a la festa, corriem per terra, sota la taula i les cadires fins que ens esgotavem o ens barallavem. La derrota, mai reconeguda per cap dels tres. Cansat o empenyat, o empenyat i cansat, tornava de nou a la meva petita taula.

A tu David, per fer-ne d'aquest món un lloc apassionant per viure-hi, per convertir cada detall de la vida quotidiana en quelcom excepcional i per ser sempre capaç d'arrancar-me un somriure.

Als meus amics, per mostrar-me el camí que de vegades se'm desdibuixava sota els peus. Gràcies Silvia per aparèixer a la meva vida. Gràcies Anna i Laura, i Sònia i Júlia, que també vaig conèixer-vos a Bellaterra. Festes, dinars i sopars, tardes eternes d'estudi a casa la Silvia, i més festes, la romescu de la Dolça, la patinadora que semblava treta d'un capítol de l'Arale, nervis pre i post exàmens, quants records. I vam seguir junts fins a Sant Pau, i va aparèixer vosaltres, Marta i David, i després la Eli, el Salva, l'altre David i no, no me n'oblido de tu Olga, que ens vas ensenyar a tots el que és lluitar per aconseguir un somni. Més festes, més tardes d'estudi i més exàmens. Pràctiques maratonianes i una amiga sempre disposada a fer el que jo no n'era capaç. Als Porquets de Llafranc pels records d'estiu que guardo com a un tresor.

Amb el cor encongít us vaig deixar a tots i me'n vaig anar cap a València. Allà us vaig conèixer, Ana i Olga (l'altra Olga). Companyes al principi, amigues avui. Llargues xerrades al Rhoa (avui ja tancat) i als bars del voltant de

l'Hospital Clínic que ja quasi ni en recordo el nom.

Als companys del CSMIJ, especialment al Iago i a l'Ester, culpables en part d'aquest *frikie-hobby* meu, com a mi m'agrada anomenar-lo, que m'absorveix hores sense ni adonar-me'n. A tí Ion, per responder ese primer mail: "Benvolgut Dr. Álvarez..." y per regalarme tu amistad.

A la Dra. Romero per dedicarme tu tiempo, avivar aún más en mí las ganas de seguir aprendiendo con tus certeras observaciones y por guiarme durante todo este largo sendero. Al Dr. Pérez y al Dr. Álvarez por hacer del sendero, camino.

A la Fundación Alicia Koplowitz por convertir un sueño en realidad permitiéndome conocer y trabajar durante unos meses con el Profesor Boris Birmaher, un ser humano inspirador y excepcional.

Als nens i a les famílies que varen participar en els estudis i en el concurs de dibuix. Felicitar especialment a la Neus Escudero guanyadora del concurs i agrair-li cedir-me el seu dibuix per a la portada d'aquest treball.

Ara sembla que entengui més coses, no masses més, però algunes més potser sí.

Jo no seria aquí, si no fos per tots vosaltres. Si per mi fos, jo seria probablement a Formentera (sí, amb tu), salvant la posidonia.

En este trabajo estudiaremos la estructura del sueño como herramienta diagnóstica en el Trastorno bipolar pediátrico. A través de la vídeo-polisomnografía nocturna realizada a un grupo de niños y adolescentes con trastorno bipolar, evaluaremos si la prueba es capaz de diferenciar a estos niños y adolescentes de otros que presentan irritabilidad crónica, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y de los que no presentan patología psiquiátrica alguna

Listado de abreviaciones

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
ATX	Atomoxetina
CBCL	<i>Child behavior checklist</i>
CDI	<i>Children's Depression Inventory</i>
CI	Coeficiente intelectual
CMAS-R	<i>Children's Manifest Anxiety Scale-Revised</i>
CMRS-P	<i>Child Mania Rating Scale-Parent version</i>
COBY	<i>Course and Outcome of Bipolar Youth</i>
CSMIJ	Centro de salud mental infanto-juvenil
dREM	densidad REM
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EEG	Electroencefalograma
EMDR	<i>Eye movement desensitization and reprocessing</i>
EpiREM	Episodios de sueño REM o número de sueños REM
FHS	<i>Family History Screen</i>
ICD	<i>International Classification of Disease</i>
IH	Índice de Hollingshead
I-J	Infanto-Juvenil
INAD	Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
K-SADS-PL	<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version</i>
LatREM	Latencia a REM
LDX	Lisdexamfetamina
MPH	Metilfenidato
MRLM	Modelo de regresión lineal múltiple
NREM	Sueño No REM
N1	Estadio N1, duración N1
%N1	Duración del estadio N1 como porcentaje del TST
N2	Estadio N2, duración N2
%N2	Duración del estadio N2 como porcentaje del TST
N3	Estadio N3, duración N3
%N3	Duración del estadio N3 como porcentaje del TST
PSG	Vídeo-polisomnografía nocturna
REM	<i>Rapid Eye Movement</i> , sueño REM, duración sueño REM
%REM	Duración del sueño REM como porcentaje del TST
r-PSG	Registro polisomnográfico
R&K	Rechtschaffen & Kales (criterios de estadiaje)
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SDSC	<i>Sleep Disturbance Scale for Children</i>
SEfic	Eficiencia del sueño
SLat	Latencia del sueño
SMD	<i>Severe Mood and Behavioral Dysregulation</i>
SWS	<i>Slow Wave Sleep</i> (estadio N3)
TBP	Trastorno bipolar pediátrico
TBP-I	Trastorno bipolar pediátrico tipo I
TBP-II	Trastorno bipolar pediátrico tipo II

TBP-NE	Trastorno bipolar pediátrico no especificado
TBT	Tiempo total en cama o período de grabación total
TC	Trastorno de conducta
TCA	Trastorno de la conducta alimentaria
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TDAH _{sc}	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin comorbilidad
TDDEA	Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo
TDM	Trastorno depresivo mayor
TEA	Trastorno del espectro autista
TEPT	Trastorno por estrés post-traumático
TLP	Trastorno límite de la personalidad
TND	Trastorno negativista desafiante
TST	Tiempo total de sueño
TUS	Trastorno por uso de sustancias
US FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>
WAIS-III	<i>Wechsler Intelligence Scale for Adults-Third Edition</i>
WASO	Duración de los despertares nocturnos después del primer <i>epoch</i> de sueño
WISC-IV	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition</i>

Índice

Agraïments

Listado de abreviaciones

1 Resumen	19
2 Introducción:	21
2.1 Contexto del estudio	21
2.1.1 Generalidades del Trastorno bipolar pediátrico	24
2.1.2 La complejidad en el diagnóstico del Trastorno bipolar pediátrico	25
2.1.2.1 Pródromos e indicadores clínicos de riesgo	25
2.1.2.2 Clínica del Trastorno bipolar pediátrico	26
2.1.2.3 Clasificación del Trastorno bipolar pediátrico	36
2.1.2.4 La comorbilidad en el Trastorno bipolar pediátrico	36
2.1.2.5 Diagnóstico y diagnóstico diferencial del Trastorno bipolar pediátrico	41
2.1.3 Generalidades del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo	44
2.1.3.1 Clínica y diagnóstico del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo	46
2.1.3.2 La comorbilidad en el Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo	47
2.1.3.3 Diagnóstico diferencial del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo	48
2.1.4 Generalidades del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	50
2.2 El sueño	53
2.2.1 Generalidades del sueño	53
2.2.2 Evaluación del sueño	53
2.2.2.1 Medidas subjetivas del sueño	54
2.2.2.2 Medidas objetivas del sueño	55
2.2.2.2.1 Generalidades de la vídeo-polisomnografía nocturna	58
2.2.2.2.2 La arquitectura del sueño se modifica a lo largo de la vida	59
2.2.2.2.3 Características polisomnográficas del sueño No REM y del sueño REM	64
2.2.3 El sueño y los trastornos psiquiátricos a estudio	68
2.2.3.1 El sueño y el Trastorno bipolar	68
2.2.3.1.1 El sueño durante los episodios de manía	68
2.2.3.1.2 El sueño durante los episodios depresivos	71
2.2.3.1.3 El sueño durante la fase interepisódica (“eutimia”) ...	72
2.2.3.1.4 El sueño en el Trastorno bipolar pediátrico	77
2.2.3.2 El sueño y el Trastorno de disregulación disruptivo del	80

estado de ánimo	
2.2.3.3 El sueño y el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	80
2.3 Interrogantes generados	87
3 Objetivos e hipótesis:	90
3.1 Objetivos e hipótesis generales	90
3.2 Objetivos por estudios	91
3.2.1 Objetivos Estudio I	91
3.2.2 Objetivos Estudio II	91
3.3 Hipótesis iniciales	92
3.3.1 Hipótesis Estudio I	92
3.3.2 Hipótesis Estudio II	93
4 Métodos. Procedimientos:	95
4.1 Procedimiento común para ambos estudios	95
4.1.1 Recogida de los datos de los participantes (procedimiento) ...	96
4.1.1.1 Primera entrevista (reclutamiento de la muestra)	96
4.1.1.2 Segunda entrevista (evaluación neuropsicológica)	97
4.1.1.3 Tercera entrevista (evaluación psicopatológica categorial)	98
4.1.1.4 Cuarta entrevista (evaluación psicopatológica dimensional)	98
4.1.1.5 Realización de la vídeo-polisomnografía nocturna (evaluación objetiva del sueño)	99
4.1.2 Recogida de los datos de los participantes (evaluación psicopatológica categorial)	99
4.1.3 Recogida de los datos de los participantes (evaluación psicopatológica dimensional)	99
4.1.4 Recogida de los datos de los participantes (evaluación neuropsicológica)	102
4.1.5 Recogida de los datos de los participantes (otras herramientas utilizadas en el estudio)	103
4.1.6 Recogida de los datos de los participantes (evaluación del sueño)	103
4.1.6.1 Obtención de las medidas subjetivas del sueño (SDSC) .	103
4.1.6.2 Obtención de las medidas objetivas del sueño (evaluación con vídeo-polisomnografía nocturna)	105
4.2 Procedimientos específicos para el Estudio I	109
4.2.1 Diseño del Estudio I	109
4.2.2 Muestra del Estudio I	109
4.2.2.1 Obtención del grupo sin patología psiquiátrica	110
4.2.3 Criterios de inclusión y exclusión del Estudio I	111
4.3 Procedimientos específicos para el Estudio II	112
4.3.1 Diseño del Estudio II	112

4.3.2 Muestra del Estudio II	112
4.3.2.1 Obtención del grupo con Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo	113
4.3.3 Criterios de inclusión y exclusión del Estudio II	116
5 Métodos. Análisis:	117
5.1 Análisis del Estudio I	117
5.2 Análisis del Estudio II	118
6 Resultados:	119
6.1 Resultados del Estudio I	119
6.2 Resultados del Estudio II	127
7 Discusión:	135
7.1 Discusión de los resultados del Estudio I	135
7.2 Discusión de los resultados del Estudio II	138
8 Limitaciones:	141
8.1 Limitaciones comunes para ambos estudios	141
8.1.1 Limitación principal: efecto de los psicofármacos sobre el registro polisomnográfico	141
8.1.2 Otras limitaciones comunes para ambos estudios	142
8.2 Limitaciones específicas para cada uno de los estudios	144
8.2.1 Limitaciones específicas para el Estudio I	144
8.2.2 Limitaciones específicas para el Estudio II	144
9 Conclusiones:	145
9.1 Conclusiones y relación con los objetivos y con las hipótesis iniciales del Estudio I	145
9.2 Conclusiones y relación con los objetivos y con las hipótesis iniciales del Estudio II	146
9.3 Conclusiones generales del trabajo	152
9.4 Implicaciones del trabajo sobre la etiopatogenia, diagnóstico e intervención en el Trastorno bipolar pediátrico	155
9.4.1 El sueño como causa etiopatogénica del Trastorno bipolar pediátrico	155
9.4.2 La densidad REM como biomarcador para el diagnóstico del Trastorno bipolar pediátrico	156
9.4.3 El sueño y su sustrato fisiológico como alternativas de tratamiento en el Trastorno bipolar pediátrico	157
10 Futuras líneas de investigación	159
A Apéndice:	164

A.1 Clasificación del Trastorno bipolar pediátrico	164
A.1.1 Subtipos de Trastorno bipolar pediátrico y trastornos relacionados definidos por el DSM-5	164
A.1.2 Criterios diagnósticos del Trastorno bipolar pediátrico definidos por el DSM-5	167
A.2 Criterios diagnósticos del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo definidos por el DSM-5	169
A.3 Clasificación del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	170
A.3.1 Criterios diagnósticos del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad definidos por el DSM-5	170
A.3.2 Subtipos de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad definidos por el DSM-5	171
A.4 Trastornos del sueño-vigilia	172
A.4.1 Criterios diagnósticos del Trastorno de insomnio definidos por el DSM-5	172
A.4.2 Criterios diagnósticos del Trastorno de hipersomnia definidos por el DSM-5	173
A.5 Características polisomnográficas del sueño No REM y del sueño REM	174
A.6 Hipótesis de trabajo	175
A.6.1 Hipótesis del Estudio I	175
A.6.2 Hipótesis del Estudio II	176
A.7 Efecto de los psicofármacos sobre el registro polisomnográfico en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos: una revisión sistemática	177
A.7.1 Metodología	177
A.7.1.1 Selección de los estudios	177
A.7.1.2 Criterios de elegibilidad para los estudios	178
A.7.1.3 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios	180
A.7.2 Resultados	180
A.7.2.1 Niños y adolescentes con TDAH con MPH <i>versus</i> niños y adolescentes con TDAH sin MPH	183
A.7.2.2 Niños y adolescentes con TDAH con MPH <i>versus</i> niños y adolescentes sanos	184
A.7.3 Discusión	185
Referencias	194
Índice de Figuras	228
Índice de Tablas	229
Actividades realizadas durante el Doctorado	230

1 Resumen

Existen escasos trabajos realizados en niños y adolescentes con trastorno bipolar (TBP) en los que se evalúe la estructura del sueño. Además, los estudios presentan diferencias metodológicas y reportan resultados heterogéneos.

El presente trabajo se estructura alrededor de dos estudios originales y una revisión sistemática. Ambos estudios son los primeros en utilizar un grupo control patológico con el objetivo de controlar el efecto que la comorbilidad asociada al Trastorno bipolar pediátrico pueda ejercer sobre la estructura del sueño.

En el primer estudio (Estudio I) se evalúan variables polisomnográficas y psicopatológicas en niños y adolescentes con TBP y se comparan con las obtenidas en los niños y adolescentes con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y en niños y adolescentes sin patología psiquiátrica. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este es el primer estudio polisomnográfico realizado a niños y adolescentes con TBP en fase interepisódica reclutados ambulatoriamente. Son cuatro los objetivos principales del Estudio I. El primero es determinar si el patrón polisomnográfico de los niños y adolescentes con trastorno bipolar nos permite diferenciarlo del de los niños y adolescentes sanos, el segundo es averiguar si la estructura del sueño en niños y adolescentes con trastorno bipolar nos permite diferenciarlos de otros trastornos prevalentes y de difícil diagnóstico diferencial en la edad pediátrica, el tercero es determinar si existen diferencias polisomnográficas entre los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica y los niños y adolescentes con TDAH y, el cuarto y último objetivo es evaluar si existe relación entre la sintomatología afectiva y ansiosa y las variables polisomnográficas.

El segundo estudio (Estudio II) evalúa el patrón polisomnográfico del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo (TDDEA) comparándolo con el obtenido en los niños y adolescentes con TBP y TDAH. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no existen estudios polisomnográficos en niños y

adolescentes con TDDEA. El TBP y el TDDEA son dos trastornos que llegaron a relacionarse y, a día de hoy, la relación entre ambos es aún controvertida. Los tres objetivos principales del segundo estudio son, en primer lugar, aportar una mayor evidencia acerca de las diferencias o semejanzas entre ambos trastornos y, en segundo y tercer lugar, determinar si los grupos TDDEA y bipolar presentan diferencias en su patrón polisomnográfico respecto al TDAH.

Los resultados del Estudio I evidencian que los grupos TBP, TDAH y sano presentan distintas estructuras del sueño, la relación que algunas variables polisomnográficas mantienen con los síntomas depresivos y ansiosos y que los subtipos bipolares comparten una misma estructura del sueño. Los resultados obtenidos en el Estudio II no permiten diferenciar el grupo bipolar del TDDEA aunque sí permiten diferenciar el grupo bipolar del TDAH.

El efecto de los psicofármacos sobre el registro polisomnográfico fue controlado aunque, sin duda alguna, representa la mayor limitación del trabajo. Por este motivo, realizamos una revisión sistemática sobre el efecto de los psicofármacos sobre el registro polisomnográfico en niños y adolescentes con distintos tipos de patología psiquiátrica.

2 Introducción

2.1 Contexto del estudio

El Trastorno bipolar pediátrico (TBP) presenta asociada una grave sintomatología afectiva, psicótica y conductual (Geller *et al.*, 2000 ; Goldstein *et al.*, 2005; Pavuluri *et al.*, 2004; Wilens *et al.*, 1999). A pesar de la introducción en las últimas décadas de nuevos tratamientos psicofarmacológicos y de los avances realizados entorno a psicoterapias específicas (Correll *et al.*, 2010; Goldstein *et al.*, 2007; Miklowitz *et al.*, 2004; West *et al.*, 2014), su curso sigue siendo recurrente y produce una elevada disfuncionalidad sobre los jóvenes y su entorno (Birmaher *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2009).

Muchas líneas de investigación están centrando su interés entorno al curso del TBP y al sustrato fisiopatológico que lo sustenta. Estas aproximaciones se están llevando a cabo desde distintas disciplinas. Se están realizando esperanzadores avances desde el campo de la genética (Drago *et al.*, 2015), de la neuroimagen (Phillips *et al.*, 2008) y desde el campo biomolecular, testando la hipótesis de la interconexión de procesos inmunológicos e inflamatorios (Bond *et al.*, 2016; Goldstein & Young, 2013) en la fisiopatología del trastorno. Así mismo, se está profundizando en la fisiopatología asociada a las alteraciones de los ritmos circadianos (Levenson *et al.*, 2015) y en la alteración neurohormonal del organismo frente al estrés (Hlastala, 2003; Swann *et al.*, 1990). Uno de los principales objetivos de estos estudios no es otro que el de comprender mejor la etiopatogenia y la fisiopatología del TBP. La comprensión en profundidad de la causa que produce y mantiene el trastorno, y el de sus alteraciones fisiopatológicas subyacentes debería permitirnos realizar un diagnóstico más precoz y específico del mismo. El estudio desde otras disciplinas es el inicio necesario para la utilización de nuevas intervenciones que, sin duda alguna, es otro de los objetivos principales de estos estudios.

Desafortunadamente, y a pesar de los avances y esfuerzos anteriormente mencionados, el diagnóstico del TBP sigue siendo clínico. Es decir, su diagnóstico se basa exclusivamente en los criterios definidos por el *Diagnostic*

and *Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition*, DSM-5 (APA, 2013) o por los definidos por la *International Classification of Disease*, ICD-10 (WHO, 1992). Dicho de otro modo, a falta de marcadores biológicos que nos ayuden en el proceso diagnóstico del TBP, debemos seguir utilizando la fenomenología del trastorno para la realización del mismo (APA, 2013; WHO, 1992). A pesar de que estos criterios, cuando se aplican cuidadosamente, permiten un diagnóstico fiable del trastorno, cierto es también, que el diagnóstico del TBP es particularmente complejo y es utilizado con escasa exactitud en la práctica clínica habitual (Youngstrom *et al.*, 2008). Esto es debido, al menos en parte, a que el proceso diagnóstico en los trastornos con mayor heterogeneidad clínica puede incurrir a error con mayor frecuencia que en aquellos trastornos con una presentación clínica más homogénea (Leibenluft *et al.*, 2011).

Varios factores son los responsables de que el TBP sea uno de los trastornos de mayor complejidad diagnóstica. En primer lugar, la clínica prodrómica del trastorno suele ser leve y pasar frecuentemente desapercibida o incluso puede ser inexistente (Egeland *et al.*, 2000). En segundo lugar, la clínica del trastorno es heterogénea lo que ha generado un intenso debate entre expertos sobre cuáles deberían ser considerados síntomas nucleares de manía. Consecuencia de ello, y a pesar de existir actualmente suficiente consenso en la definición del trastorno (Goldstein *et al.*, 2017), cada grupo estudia el TBP en función de su propio modelo clínico (Biederman *et al.*, 2004; Geller *et al.*, 2000; Leibenluft *et al.*, 2003). El efecto modulador del neurodesarrollo (Leibenluft *et al.*, 2011) y la comorbilidad (Pavuluri *et al.*, 2005), son otros factores que contribuyen también a la heterogeneidad clínica del trastorno. Además, la inclusión del niño y del adolescente en el núcleo familiar, la influencia de los padres en muchas de sus decisiones (Geller *et al.*, 2002a) y la distinta interpretación que padres y jóvenes pueden realizar sobre los síntomas (Carlson *et al.*, 2016), son factores añadidos que dificultan, todavía más, el diagnóstico del trastorno ¹.

Por lo tanto, el estudio de la fenomenología del TBP sigue siendo relevante por dos motivos principales. El primero es que una meticulosa observación clínica permite definir grupos más homogéneos de niños y adolescentes. La obtención

¹ en el apartado 2.1.2 se desarrollan más extensamente los distintos factores que confieren al TBP una elevada complejidad diagnóstica

de grupos clínicamente más homogéneos reduciría probablemente la variabilidad obtenida en los resultados de los estudios (Leibenluft *et al.*, 2011). En segundo lugar, y no menos importante, los estudios prospectivos pueden ayudarnos en la identificación de factores capaces de modular el curso del trastorno (Birmaher *et al.*, 2014). La identificación de estos factores nos permitiría anticiparnos a ellos, evitándolos o atenuándolos si su impacto sobre el curso fuera pernicioso o, por el contrario, potenciando y promoviendo aquellos que produjeran un efecto beneficioso sobre el mismo.

La gravedad del trastorno, que incluye la aparición de conductas suicidas (Goldstein *et al.*, 2005), su curso crónico y recurrente (Birmaher *et al.*, 2009, Geller *et al.*, 2000; Goodwin & Jamison, 1990; Pavuluri *et al.*, 2004) que requiere de una elevada utilización de recursos socio-sanitarios (Rizzo *et al.*, 2007), y el grave impacto que supone sobre la vida de los jóvenes y la de sus familias (Goldstein *et al.*, 2009) justifican el seguir estudiando aspectos que puedan ayudarnos a realizar diagnósticos más precoces y específicos del trastorno.

Las alteraciones del sueño han sido descritas como síntomas prodrómicos frecuentes en el TBP (Correll *et al.*, 2014). Así mismo, la reducción en la necesidad de sueño ha sido descrita como un síntoma nuclear frecuente y específico de manía en el TBP (Geller *et al.*, 2002), constituyendo, junto al Trastorno de insomnio y al Trastorno de hipersomnia, criterios diagnósticos para el episodio de manía el primero y para el episodio depresivo los dos últimos (APA, 2013). Por lo tanto, el estudio del sueño podría ayudarnos a diferenciar el TBP de otros trastornos psiquiátricos propios de la edad pediátrica tales como son el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo (TDDEA). Es decir, el estudio del sueño, a través de la evaluación de su estructura, podría ayudarnos en el proceso diagnóstico del TBP.

En el presente trabajo nos centraremos en el estudio de la estructura del sueño, evaluada a través de vídeo-polisomnografía nocturna (PSG), en un grupo de niños y adolescentes con trastorno bipolar. En los siguientes apartados desarrollaremos brevemente algunas generalidades sobre el TBP, el

TDDEA y el TDAH debido a que son los trastornos estudiados en el presente trabajo. Así mismo, desarrollaremos también aspectos relacionados con el sueño, la PSG y los estudios que utilizan la prueba para la evaluación del sueño en los grupos clínicos a estudio.

2.1.1 Generalidades del Trastorno bipolar pediátrico

Los estudios de tipo prospectivo más actuales realizados en población adolescente calculan una prevalencia uniforme del Trastorno bipolar pediátrico tipo I (TBP-I) entorno al 1.8% (95% IC, 1.1%-3.0%) (Van Meter *et al.*, 2011) – 2.06% (95% IC, 1.4%-3.0%) (Goldstein *et al.*, 2017).

Como anteriormente hemos mencionado, el TBP presenta una grave sintomatología afectiva, psicótica y conductual (Goldstein *et al.*, 2005; Pavuluri *et al.*, 2005; Pavuluri *et al.*, 2004; Wilens *et al.*, 1999). Es un trastorno episódico, crónico y recurrente, la comorbilidad es frecuente y es discapacitante (Birmaher *et al.*, 2009; Geller *et al.*, 1997; Goldstein *et al.*, 2009). A pesar de que en la actualidad existe un consenso para la definición del trastorno (Goldstein *et al.*, 2017), los síntomas nucleares de manía y la existencia o no de episodios definidos, así como su duración, han sido probablemente los aspectos más controvertidos, los que más debate han generado entre expertos y los factores que en mayor medida han contribuido a la variabilidad existente en los resultados entre estudios (Leibenluft *et al.*, 2003). La heterogeneidad del trastorno, el efecto modulador del neurodesarrollo, su elevada y heterogénea comorbilidad y los factores ambientales familiares dibujan una imagen clínica caleidoscópica que dificultan el proceso diagnóstico (Birmaher *et al.*, 2013).

Todo ello, justifica la necesidad de seguir investigando en el campo de los procesos diagnósticos y en la búsqueda de biomarcadores que faciliten el diagnóstico del trastorno.

2.1.2 La complejidad en el diagnóstico del Trastorno bipolar pediátrico

Tal y como anteriormente hemos mencionado, ciertos aspectos del TBP dificultan su diagnóstico.

2.1.2.1 Pródromos e indicadores clínicos de riesgo

El TBP suele iniciarse con leves síntomas afectivos (frecuentemente de tipo depresivo) o con leves y habitualmente desapercibidas alteraciones conductuales y/o reducción del rendimiento académico (Bashir *et al.*, 1987). Así mismo, un estudio realizado en niños y adolescentes con diagnóstico de TBP, reportó que la reducción en la necesidad de sueño fue un síntoma prodrómico frecuente de manía (Correll *et al.*, 2014). No obstante, los síntomas prodrómicos no están siempre presentes y, cuando se producen, suelen hacerlo unos 10 años antes del diagnóstico formal del trastorno (Egeland *et al.*, 2000). La frecuente inespecificidad, levedad o inexistencia de la clínica prodrómica del TBP confiere gran relevancia a los indicadores clínicos de riesgo para el desarrollo del trastorno.

Los indicadores clínicos de riesgo para el desarrollo del TBP-I son la presencia de ciclotimia (Kochman *et al.*, 2005), un diagnóstico previo de TBP tipo II (TBP-II) o de TBP No Especificado (TBP-NE) (Alloy *et al.*, 2012; Birmaher *et al.*, 2009), tener antecedentes personales de un episodio depresivo previo (podría estar presente en más del 50% de los casos) especialmente cuando se acompaña de síntomas de enlentecimiento psicomotor, hipersomnia, hiperfagia o psicosis, tener antecedentes familiares de trastorno bipolar y la aparición de agitación o de un episodio de hipomanía durante la administración de un tratamiento antidepresivo (Leibenluft & Dickstein, 2008). Un estudio de seguimiento realizado durante más de 10 años a niños y adolescentes de padres con trastorno bipolar, reportó que un 88% de los jóvenes con alguno de los diagnósticos del espectro bipolar, presentaban un episodio depresivo como primera manifestación del TBP (Mesman *et al.*, 2013). La presencia de un trastorno del neurodesarrollo (TDAH) junto a trastornos disruptivos graves (trastornos de conducta graves) en niños o adolescentes con antecedentes familiares de trastorno bipolar también ha sido descrito por algunos autores

como un indicador clínico de riesgo (Faraone *et al.*, 1997). Otros factores como son los Trastornos de ansiedad (Bashir *et al.*, 1987; Dickstein *et al.*, 2005), el bajo peso al nacer (Wals *et al.*, 2003), la convivencia con un progenitor con trastorno bipolar, o la presencia de eventos vitales negativos también han sido considerados por algunos autores como indicadores clínicos de riesgo (Petti *et al.*, 2004). La aparición abrupta de la sintomatología (Leibenluft & Dickstein, 2008) y ciertos rasgos temperamentales como son la desinhibición conductual o la disregulación emocional (West *et al.*, 2008) también han sido identificados como indicadores clínicos de riesgo para el desarrollo de TBP-I.

Recientemente, el grupo de la Universidad de Pittsburgh liderado por el Profesor Boris Birmaher, ha desarrollado un modelo a partir del cual se predice el riesgo a cinco años para desarrollar trastorno bipolar en jóvenes con antecedentes de primer grado para el trastorno. La muestra del estudio estaba constituida por 412 jóvenes, hijos de sujetos con trastorno bipolar. El modelo incluye variables relacionadas con el ánimo (depresión y manía), la ansiedad, la labilidad emocional, el funcionamiento psico-social, la edad de aparición del primer síntoma afectivo en el progenitor con trastorno bipolar y la edad del joven en cada una de las visitas durante el seguimiento del estudio. La discriminación entre los participantes que desarrollaron el trastorno *versus* los que no lo hicieron fue buena (AUC, 0.76; 95% CI, 0.71%-0.82%) (Hafeman *et al.*, 2017).

2.1.2.2 Clínica del Trastorno bipolar pediátrico

Actualmente existe suficiente consenso entorno a la fenomenología nuclear del TBP (Goldstein *et al.*, 2017). No obstante, algunos grupos mantienen su propio modelo clínico (Biederman *et al.*, 2004; Geller *et al.*, 2000; Leibenluft *et al.*, 2003).

En la [Tabla 1](#) se presenta la sintomatología nuclear de manía según diferentes estudios de tipo prospectivo. En el estudio de Geller y colaboradores (2002) la euforia, las ideas de grandiosidad, la fuga de ideas/taquipsiquia, la hipersexualidad y la reducción en la necesidad de sueño fueron consideradas sintomatología nuclear del TBP puesto que fueron los síntomas que mejor

discriminaron al grupo bipolar del grupo TDAH. En el mismo estudio, la irritabilidad, la alteración en la capacidad de juicio, el discurso acelerado, la inatención y el incremento de energía fueron síntomas muy prevalentes en el grupo TBP (97.9%, 90.3%, 96.8%, 93.6% y 100.0% respectivamente) aunque no ayudaron a discriminarlo respecto al grupo TDAH debido a que, en este último, los mencionados síntomas presentaron también una elevada prevalencia (71.6%, 44.4%, 81.5%, 96.3% y 95.1% respectivamente). En este trabajo, Geller y colaboradores (2002) ya apuntaban una de las mayores dificultades a la hora de realizar el diagnóstico del TBP: los síntomas más prevalentes del trastorno son, a su vez, síntomas muy prevalentes en otros trastornos psiquiátricos propios de la edad pediátrica. Efectivamente, otros estudios como son los de Biederman *et al.* (2004), Hunt *et al.* (2009), Luby *et al.* (2006), Masi *et al.* (2006) y Tillman *et al.* (2004) también reportaron como muy prevalentes en el TBP síntomas poco bipolar-específicos y muy comunes también entre otros tipos de trastornos. Por este motivo, en el TBP se recomienda una meticulosa identificación de los síntomas de manía y, preferiblemente, realizar la evaluación y obtener la información a partir de distintos informantes (Geller *et al.*, 2004).

Los estudios prospectivos incluidos en la [Tabla 1](#) que evalúan la sintomatología nuclear del TBP son mayoritariamente americanos y están financiados. El origen de la muestra más frecuente es ambulatorio. Las edades de los participantes son heterogéneas y el sexo masculino parece estar sobrerrepresentado. Un elevado porcentaje de estudios no especifican el subtipo bipolar evaluado, las herramientas utilizadas para la obtención de los diagnósticos son distintas y los evaluadores que realizan las entrevistas presentan distintos perfiles profesionales.

Tabla 1: Sintomatología nuclear del Trastorno bipolar pediátrico según diferentes autores (estudios prospectivos)

Autor, Año	País	\$	% Origen Muestra	N	Grupos	% TBP-I	Edad media (± DE)	Edad inicio TBP (± DE)	% Fem	% Etnia	SES (± DE)	Criterios diagnósticos/ Entrevista (entrevistados)/ Evaluadores	% Sintomatología Nuclear TBP
Biederman <i>et al.</i> , 2004	EUA	Sí	100.0 out	579	36 TBP	SD	8.7 ± 2.2 (N = 129)	3.9 ± 3.0	16.0	SD	2.3 ± 1.1	DSM-III-R K-SADS-E (madre) SD	92.0 irritabilidad 33.0 euforia
					450 TDAH		8.5 ± 2.2		26.0	SD	2.0 ± 1.1		
Geller <i>et al.</i> , 2002	EUA	Sí	100.0 out	268	93 TBP	SD	10.9 ± 2.6	7.3 ± 3.5	38.7	89.2	II ¹	DSM-IV WASH-U-KSADS (madre + niño) Clínico experto	89.3 euforia ² 86.0 ideas grandiosidad ² 71.0 fuga ideas/taquipsiquia 43.0 hipersexualidad 39.8 reducción sueño
					81 TDAH		9.7 ± 2.0		21.0	87.6	II		
					94 sanos		11.0 ± 2.6		38.3	90.4	II		
Hunt <i>et al.</i> , 2009	EUA	Sí	15.0 in y 66.0 out	361	54 TBP + euforia	57.4	12.7 ± 3.4	9.6 ± 4.3	47.4	72.2	3.6 ± 1.2	DSM-IV K-SADS-PL (padres + niño) Clínico experto	75.0 euforia + irritabilidad 15.0 sólo euforia 10.0 sólo irritabilidad
					36 TBP + irritabilidad	44.4	10.5 ± 2.8	8.2 ± 3.3	55.6	88.9	3.1 ± 1.2		
					271 TBP + euforia + irritabilidad	66.1	12.7 ± 3.3	9.2 ± 4.0	46.9	79.7	3.3 ± 1.2		

Tabla 1: Sintomatología nuclear del Trastorno bipolar pediátrico según diferentes autores (estudios prospectivos)
continuación

Autor, Año	País	\$	% Origen Muestra	N	Grupos	% TBP-I	Edad media (± DE)	Edad inicio TBP (± DE)	% Fem	% Etnia	SES (± DE)	Criterios diagnósticos/ Entrevista (entrevistados)/ Evaluadores	% Sintomatología Nuclear TBP
Luby <i>et al.</i> , 2006	EUA	Sí	100.0 out	301	26 TBP	SD	3.0 - 6.0	SD	38.0	46.0	SD	DSM-IV No. PAPA ³ (padres) SD	TBP vs. Disruptivo (hipersexualidad e ideas grandiosidad) TBP vs. TDM (aumento del habla, hiperactividad) TBP vs. sanos (euforia e ideas grandiosidad)
					65 Disruptivo				42.0	38.0			
					37 TDM				45.0	48.0			
					173 sanos				52.0	63.0			
Masi <i>et al.</i> , 2006	Italia	SD	SD	136	77 TBP curso episódico	SD	14.5 ± 2.5	11.0 ± 2.9	36.4	SD	SD	DSM-IV K-SADS-PL Psiquiatra infantil (padres + niño)	64.9 euforia y 35.1 irritabilidad
					59 TBP curso crónico		12.3 ± 2.9	8.4 ± 2.9	45.8				42.4 euforia y 57.6 irritabilidad
Tillman <i>et al.</i> , 2004	EUA	Sí	100.0 out	93	TBP	100.0	10.9 ± 2.6	7.3 ± 3.5	39.0	89.0	II	DSM-IV WASH-U-KSADS (madre + niño) Enfermería	100.0 aumento energía 98.9 hiperactividad 97.8 irritabilidad 96.8 taquialia 94.6 energía inusual 93.5 inatención 90.3 alteración capacidad juicio 89.2 euforia ² 86.0 ideas grandiosidad ²

\$: financiación; N: número de participantes; TBP: Trastorno bipolar pediátrico; TDM: Trastorno depresivo mayor; DE: desviación estándar; % Fem: porcentaje femenino; % Etnia: en la tabla se presenta solamente el porcentaje de etnia caucásica; SES: nivel socio-económico; out: muestra ambulatoria; in: muestra clínica; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SD: sin datos; DSM-III-R: *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 3th Edition-Revised*; K-SADS-E: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Epidemiologic version*; WASH-U-KSADS: *Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*; K-SADS-PL: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version*

¹ II: es el segundo más alto de los 5 posibles (índice de Hollingshead); ² Euforia y/o ideas de grandiosidad eran síntomas necesarios para ser incluidos en la muestra del grupo bipolar; ³ PAPA: escala heteroaplicada en la que se puntúa la severidad del síntoma

La sintomatología psicótica en el TBP presenta una elevada variabilidad entre estudios (16.0% - 87.5%). Esta variabilidad se explica, al menos en parte, por diferencias metodológicas y por las distintas edades de las muestras seleccionadas. El síntoma alucinatorio más frecuente es la alucinación auditiva mientras que el síntoma psicótico más frecuente es las idea delirante de grandiosidad (Pavuluri *et al.*, 2004).

En uno de los estudios realizados a partir de la muestra COBY (*Course and Outcome of Bipolar Youth*) (Goldstein *et al.*, 2005) prácticamente un tercio de los niños y adolescentes con trastorno bipolar presentaron un antecedente de intento de suicidio. La presencia de episodios mixtos o sintomatología psicótica, la comorbilidad con el Trastorno por uso de sustancias (TUS) o con el Trastorno de pánico y los antecedentes de actos para-suicidas o de hospitalizaciones previas fueron los factores predictores más robustos para el intento de suicidio. Parece ser que las tasas de suicidio en adolescentes con trastorno bipolar duplicarían las de los adolescentes con Trastorno depresivo mayor (TDM) (Lewinsohn *et al.*, 1995).

El TBP suele aparecer durante la adolescencia (Lish *et al.*, 1994; Perlis *et al.*, 2004). Así mismo, mientras que la sintomatología entre niños y adolescentes parece ser algo distinta, la sintomatología entre adolescentes y adultos es más parecida, facilitando el diagnóstico clínico entre los adolescentes (Birmaher *et al.*, 2009; Faedda *et al.*, 1995; Pavuluri *et al.*, 2005). Durante los episodios depresivos los adolescentes presentan síntomas más severos, mayor prevalencia de síntomas atípicos y de melancolía y más intentos de suicidio que los niños que presentan, en cambio, una mayor irritabilidad respecto a los adolescentes. Los niños, y adolescentes en los que el TBP se inició durante la infancia, presentan una mayor labilidad afectiva (entendida como cambios rápidos en el estado de ánimo) que los adolescentes en los que el trastorno apareció durante la adolescencia (Birmaher *et al.*, 2009). En el TBP, en comparación a su forma adulta, los episodios afectivos son más cortos, con frecuencia son de tipo mixto, el subtipo TBP-NE es frecuente, existe mayor labilidad afectiva, mayor comorbilidad y una alta carga familiar de trastornos del estado de ánimo (Findling *et al.*, 2001).

La presencia o no de episodios y su duración también es un aspecto controvertido del trastorno. Mientras algunos autores afirman la existencia de un fenotipo especial para la manía juvenil que se caracterizaría por la presencia de irritabilidad con un curso crónico (Biederman *et al.*, 2004), otros trabajan bajo un modelo clínico de múltiples fenotipos de manía (Leibenluft *et al.*, 2003) y aún otros lo hacen bajo el paradigma de que los cursos del trastorno están caracterizados por “ciclaciones rápidas y ultra-rápidas” (episodios extremadamente breves y frecuentes) (Tillman & Geller, 2003).

La conceptualización de los distintos fenotipos de manía podría contextualizarse en el año 2001 (*National Institute of Mental Health research roundtable on prepubertal bipolar disorder*, 2001). La necesidad de estudiar longitudinalmente a un grupo de niños que presentaban de forma crónica irritabilidad severa, hiperactividad y episodios de tristeza y/o enfado surgió a partir del momento en que un colectivo empezó a diagnosticarlos de manía mixta o ciclación rápida (Biederman *et al.*, 2005; Geller *et al.*, 2004) en contraposición a la clásica descripción de los episodios afectivos más circunscritos (Birmaher *et al.*, 2009; Leibenluft *et al.*, 2003). Este hecho se tradujo en un aumento en el diagnóstico del TBP-I en la población Infanto-Juvenil (I-J) especialmente en los EUA (Moreno *et al.*, 2007). No obstante, cierto es también, que la clásica conceptualización de un curso de episodios afectivos circunscritos podría estar cambiando actualmente (Judd *et al.*, 2002).

En la reunión de expertos anteriormente mencionada (2001), el fenotipo restringido fue definido como aquellos cursos de episodios recurrentes de depresión mayor y manía o hipomanía, coincidiendo con la clásica definición de TBP-I y TBP-II respectivamente. No obstante, y a diferencia de la forma adulta, también se concluyó que en el TBP la ciclación rápida es frecuente, lo que dificulta el cumplimiento del criterio temporal para el diagnóstico de manía o hipomanía, obligando a realizar en ocasiones un diagnóstico de TBP-NE (Findling *et al.*, 2001). El fenotipo extenso, más prevalente en la edad pediátrica, fue definido como aquellos cursos con irritabilidad grave, tormentas afectivas, labilidad emocional, síntomas depresivos, ansiedad, hiperactividad, impulsividad, inatención y graves estallidos temperamentales con o sin un claro

patrón episódico que lo diferencian del fenotipo restringido. De este modo, durante un proceso de irritabilidad crónica con antecedentes de sintomatología depresiva podía considerarse un diagnóstico de TBP-NE (Findling *et al.*, 2001; Leibenluft *et al.*, 2003; *National Institute of Mental Health research roundtable on prepuberal bipolar disorder*, 2001). El fenotipo extenso fue concebido como un grupo más heterogéneo y planteó la duda de si se trataba realmente de un subtipo bipolar o, por el contrario, se trataba de otro trastorno psiquiátrico que cursara también con disregulación emocional.

Llegados a este punto, Leibenluft y colaboradores propusieron añadir los denominados fenotipos intermedios con el objetivo de obtener grupos más homogéneos (Tabla 2). Una de las razones para homogenizar los grupos era el poder conducir estudios prospectivos y evaluar su evolución. Los fenotipos intermedios fueron propuestos con los propósitos iniciales de reducir el número creciente en el diagnóstico de TBP-NE por un lado, y reducir la heterogeneidad del fenotipo restringido por el otro (los fenotipos intermedios incluían aquellos casos que incumplían el criterio temporal para manía o hipomanía (debido a la elevada prevalencia de ciclación rápida) y aquellos que presentaban irritabilidad episódica en lugar de euforia [por la frecuente aparición de irritabilidad en lugar de euforia], Tabla 1). El fenotipo extenso o *Severe Mood and Behavioral Dysregulation* (SMD), se caracterizaba por presentar una edad de inicio más precoz, una mayor comorbilidad con el TDAH, el Trastorno negativista desafiante (TND) y el TDM, un menor número de hospitalizaciones psiquiátricas, menos intentos de suicidio, menos antecedentes familiares de primer grado de trastorno bipolar, menos sintomatología psicótica y un menor número de episodios depresivos mayores que el fenotipo restringido (Bhangoo *et al.*, 2003; Leibenluft *et al.*, 2003). El SMD compartía la irritabilidad severa y la activación (*arousal*) con el fenotipo restringido mientras que se diferenciaba de él por la ausencia de los clásicos síntomas de manía y por no ser episódico. No obstante, el fenotipo extenso (SMD) seguía siendo un grupo altamente heterogéneo (puesto que la irritabilidad, su síntoma nuclear, es un síntoma inespecífico y compartido por otros trastornos psiquiátricos como el TDM, la ansiedad, el TDAH, el TND, el Trastorno del espectro autista (TEA), el TUS o ciertos rasgos temperamentales e incluso por estados no patológicos) (Craney

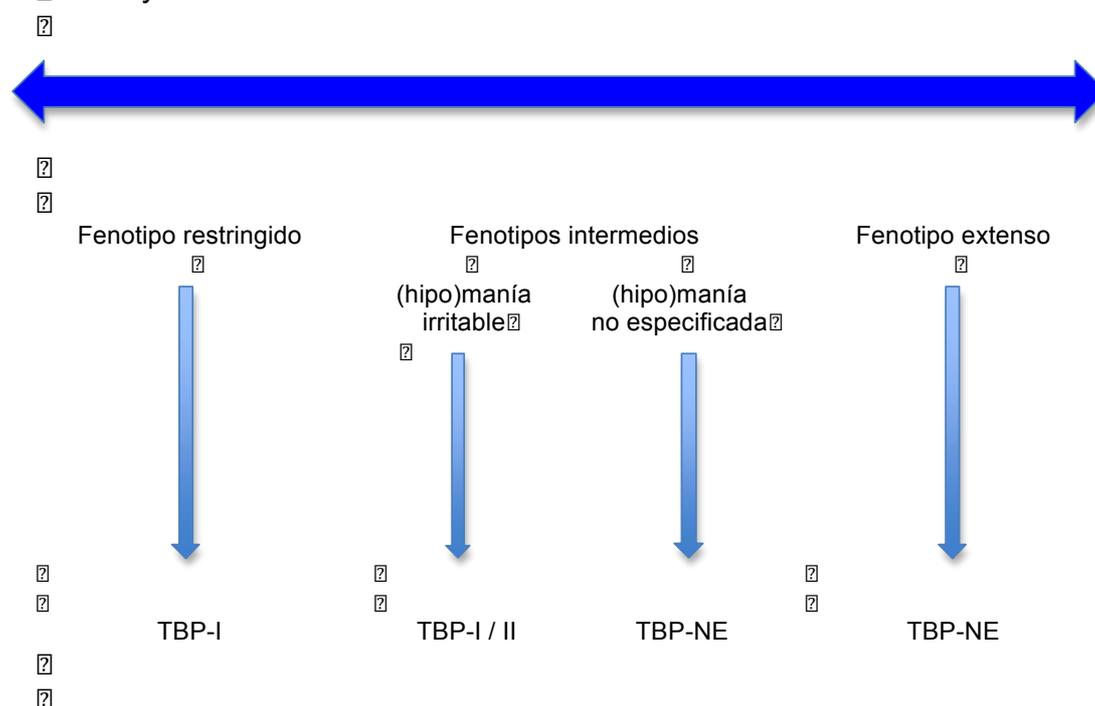
& Geller, 2003; Goodwin & Jamison, 1990; Kim-Cohen *et al.*, 2003; Kowatch *et al.*, 2005; McCracken *et al.*, 2002). Es más, en algún momento de su evolución, los sujetos que pertenecían al fenotipo extenso podían incluso llegar a cumplir criterios estrictos para (hipo)manía, presentar otros diagnósticos del eje I (como distimia, TDM o trastorno de conducta), o sufrir de cualquier otro tipo de trastorno no reflejado en el manual DSM (Leibenluft *et al.*, 2003). Según Leibenluft y colaboradores, los antecedentes familiares de trastorno bipolar, la presencia de otros diagnósticos comórbidos o la gravedad de los síntomas podrían constituir variables importantes para definir subgrupos más homogéneos dentro del propio fenotipo extenso (Leibenluft *et al.*, 2003). Estudios prospectivos de los 4 fenotipos serán relevantes para conocer cual es, finalmente, la evolución de cada uno de ellos (Figura 1).

Tabla 2: Fenotipos de la manía infanto-juvenil según Leibenluft

Fenotipo restringido	Fenotipos intermedios ²		Fenotipo extenso (SMD) ²
<p>Estado de ánimo basal anormal (irritabilidad, euforia o ideas de grandiosidad) ¹</p> <p>Objetivable por terceros durante la mayor parte del día al menos 7 días para la manía y 4 para la hipomanía</p> <p>Cambio de ánimo respecto a uno basal previo</p> <p>Deterioro social o escolar en la manía</p> <p>No explicable por causa tóxica o médica</p>	<p>(Hipo)manía No Especificada</p>	<p>(Hipo)manía Irritable</p>	<p>Estado de ánimo basal anormal (irritabilidad grave, disforia y/o tristeza sin euforia ni ideas de grandiosidad)</p> <p>Objetivable por terceros durante la mayor parte del día (al menos 12 horas) casi todos los días</p>
<p>Al menos 3 de los siguientes síntomas (4 si en lugar de euforia existe irritabilidad) deben estar presentes:</p> <p>Aumento de la autoestima o ideas de grandiosidad</p> <p>Sensación de descanso habiendo dormido sólo 3 horas</p> <p>Taquialia</p> <p>Fuga de ideas o sensación subjetiva de taquipsiquia</p> <p>Inatención</p> <p>Aumento de la actividad dirigida hacia un objeto o agitación psicomotriz</p> <p>Participación excesiva en actividades de contenido hedónico con riesgo de consecuencias negativas</p>			<p>Hiperexcitación (<i>hyperarousal</i>) con al menos 3 de los siguientes síntomas: insomnio, agitación, inatención, taquipsiquia, fuga de ideas, taquilalia o intrusismo</p> <p>Aumento de la reactividad a estímulos emocionales negativos (al menos 3 veces/semana durante las últimas 4 semanas)</p> <p>Edad entre 7-17 años e inicio anterior a los 12 años</p> <p>Síntomas presentes mínimo durante 1 año sin ningún período libre de síntomas superior a 2 meses</p> <p>Los síntomas son graves en al menos una área (y, al menos leves, en una segunda)</p> <p>Criterios de exclusión: existencia de alguno de los síntomas nucleares del TBP, aparición de los síntomas en períodos distintos al evaluado y de duración superior a 4 días, presencia de otros trastornos psiquiátricos, procesos fisiológicos, tóxicos o enfermedades médicas que puedan explicar el proceso</p>

SMD: *Severe Mood and Behavioral Dysregulation*; TBP: Trastorno bipolar pediátrico; ¹ si no existe euforia, las ideas de grandiosidad son necesarias para el diagnóstico; ² los fenotipos intermedios y el SMD se corresponden con el trastorno bipolar no especificado según criterios DSM-IV-TR ([National Institute of Mental Health research roundtable on prepuberal bipolar disorder, 2001](#)).

Figura 1: Organización de los fenotipos de la Manía Infanto-Juvenil y su relación con el DSM



A continuación se resumen los principales puntos expuestos en los apartados 2.1.2.1 y 2.1.2.2:

Resúmenes incrustados:

La complejidad en el diagnóstico del Trastorno bipolar pediátrico

Prevalencia: 1.8% - 2.06%

Heredabilidad: alta carga familiar de trastornos del estado de ánimo

Pródromos: leves o inexistentes

Indicadores clínicos de riesgo: ciclotimia, diagnóstico previo TBP-II / NE, antecedentes de episodio depresivo previo, antecedentes familiares de bipolaridad, episodio de hipomanía durante la administración de un tratamiento antidepresivo y trastorno del neurodesarrollo junto a un trastorno disruptivo grave en niños con antecedentes familiares de bipolaridad. *Risk calculator* (Pittsburgh)

Clínica: euforia, ideas de grandiosidad, irritabilidad, fuga de ideas/taquipsiquia, hipersexualidad, reducción en la necesidad de sueño, alteración en la capacidad de juicio, discurso acelerado, inatención, hiperactividad, incremento de la energía, síntomas psicóticos, intento de suicidio

Curso: crónico, recurrente, episódico (episodios cortos y con frecuencia mixtos), ciclación rápida frecuente

La complejidad en el diagnóstico del Trastorno bipolar pediátrico (continuación)

Subtipo bipolar más frecuente: TBP-NE

Comorbilidad: la norma. TDAH la más frecuente

Diagnóstico: clínico (DSM-5, ICD-10)

Diagnóstico diferencial: TDAH + TC grave el más complejo en la práctica clínica

Generalidades del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

Prevalencia: 2% - 5%

Clínica: estallidos temperamentales desproporcionados + estado de ánimo crónico irritable, enfado y/o tristeza entre los mencionados estallidos

Curso: crónico y no episódico

Comorbilidad: la norma. TND la más frecuente

Diagnóstico: clínico (DSM-5)

Diagnóstico diferencial: TBP, TND y TDAH

2.1.2.3 Clasificación del Trastorno bipolar pediátrico

Para establecer los subtipos de TBP y sus características diagnósticas utilizaremos el manual DSM-5 debido a que uno de los trastornos estudiados en el presente trabajo no figura reflejado en el manual ICD-10.

En el [Apéndice A.1.1](#) se presentan los subtipos de TBP y trastornos relacionados definidos por el DSM-5 ([APA, 2013](#)).

2.1.2.4 La comorbilidad en el Trastorno bipolar pediátrico

La comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos en el TBP es la norma más que la excepción.

La variabilidad de la comorbilidad entre estudios es elevada. Esta variabilidad puede explicarse a partir de las diferencias metodológicas existentes entre estudios tales como la edad de los participantes seleccionados, su procedencia (clínica o ambulatoria) o los instrumentos utilizados para su evaluación. Además, como hemos mencionado anteriormente, el estudio de muestras más homogéneas reduce la variabilidad (mayor concordancia entre los resultados de los estudios que utilizan el fenotipo restringido con los que utilizan los criterios clásicos de TBP) mientras que aumenta en aquellos que utilizan muestras más heterogéneas (mayor variabilidad entre los resultados de los estudios que utilizan el fenotipo extenso respecto a los que utilizan el fenotipo restringido o los criterios clásicos de TBP). Esta elevada variabilidad se refleja, por ejemplo, en la revisión realizada por Pavuluri y sus colaboradores (2005) en la que la comorbilidad del TBP con el TDAH alcanza entre un 11.0% - 75.0%, entre un 46.4% - 75.0% en el caso del TND, entre un 5.6% - 37.0% con el Trastorno de conducta (TC), entre un 12.5% - 56.0% con los trastornos de ansiedad y entre un 0.0% - 40.0% con el TUS ([Pavuluri et al., 2005](#)).

La comorbilidad del TBP se recomienda valorarla cuando el sujeto se encuentra en eutimia ([Axelson et al., 2006](#)).

La [Tabla 3](#) resume los trastornos comórbidos del TBP y su frecuencia de aparición según los distintos autores. Según estos estudios la prevalencia del TDAH oscilaría entre el 60.4% - 88.0%, la del TND entre el 40.8% - 84.0%, la del TC entre el 3.2% - 43.0%, la de los trastornos de ansiedad entre el 17.4% - 77.4%, la del TUS entre el 8.0% - 39.0%, la de la psicosis entre el 22.0% - 25.8%, la del Síndrome de Gilles de la Tourette entre el 2.3% - 26.0%, la del TEA sería de un 2.0% y la del Trastorno límite de la personalidad (TLP) de un 12.2%.

Todos los estudios incluidos en la [Tabla 3](#) son americanos y están financiados. El origen más frecuente de las muestras es ambulatorio. Las edades de los participantes presentan cierta homogeneidad. A pesar de que la distribución entre sexos es la misma en el TBP ([Goldstein et al., 2017](#)), en los estudios presentados existe una cierta sobrerepresentación del sexo masculino. De nuevo, esta sobrerepresentación del sexo masculino se debe a las diferencias metodológicas existentes entre los estudios (sobrerepresentación del fenotipo extenso en las muestras de los estudios presentados en la [Tabla 3](#)). Sólo dos estudios no especifican el subtipo bipolar ([Biederman et al., 2004](#); [Wilens et al., 1999](#)). Finalmente, las herramientas utilizadas para la obtención del diagnóstico son heterogeneas y los evaluadores que realizan las entrevistas presentan distintos perfiles profesionales.

Tabla 3: Trastornos comórbidos en el Trastorno bipolar pediátrico según distintos autores

Autor, Año	País	\$	% Origen Muestra	N	Grupos	% Tipo TBP-I	Edad media (± DE)	Edad inicio TBP (± DE)	% Fem	% Etnia	SES (± DE)	Criterios Diagnósticos/ Entrevista (entrevistados)/ Evaluadores	Comorbilidad Evaluada	% Comorbilidad Evaluada
Axelson <i>et al.</i> , 2006	EUA	Sí	14.8 in y 65.5 out	438	255 TBP-I	58.2	12.9 ± 3.2	9.5 ± 4.0	48.2	80.8	3.4 ± 1.2	DSM-IV K-SADS-PL (padres + niño) Clínico experto		60.4
					30 TBP-II		14.6 ± 2.8	11.2 ± 3.4	60.0	86.7	3.7 ± 0.9			43.3
					153 TBP-NE		11.9 ± 3.3	8.7 ± 3.5	41.8	82.4	3.4 ± 1.1			62.1
Geller <i>et al.</i> , 2004	EUA	Sí	100.0 out	86	TBP-I	100.0	10.8 ± 2.7	7.4 ± 3.5	38.4	SD	SD	WASH-U-KSADS (madre+ niño) Enfermería	TDAH	86.0
Biederman <i>et al.</i> , 2004	EUA	Sí	100.0 out	579	36 TBP	SD	8.7 ± 2.2 (n = 129)	3.9 ± 3.0	16.0	SD	2.3 ± 1.1	DSM-III-R K-SADS-E (madre) SD		88.0
Dickstein <i>et al.</i> , 2005	EUA	Sí	100.0 out	63	31 TBP	77.4	12.7 ± 2.7	10.2 ± 3.3	41.9	SD	SD	DSM-IV-TR K-SADS-PL (padres + niño) Clínico experto		67.7
Axelson <i>et al.</i> , 2006													Trastorno negativista desafiante ¹	40.8
														23.3
														40.5
Geller <i>et al.</i> , 2004														77.9
Biederman <i>et al.</i> , 2004														84.0
Dickstein <i>et al.</i> , 2005														38.7

Tabla 3: Trastornos comórbidos en el Trastorno bipolar pediátrico según distintos autores
continuación

Autor, Año	País	\$	% Origen Muestra	N	Grupos	% Tipo TBP-I	Edad media (± DE)	Edad inicio TBP (± DE)	% Fem	% Etnia	SES (± DE)	Criterios Diagnósticos/ Entrevista (entrevistados)/ Evaluadores	Comorbilidad Evaluada	% Comorbilidad Evaluada
Axelson <i>et al.</i> , 2006														13.3
														13.3
														11.8
Geller <i>et al.</i> , 2004													Trastorno de conducta	12.8
Biederman <i>et al.</i> , 2004														43.0
Dickstein <i>et al.</i> , 2005														3.2
Axelson <i>et al.</i> , 2006														37.3
														60.0
														37.9
Geller <i>et al.</i> , 2004													Trastornos de ansiedad	17.4
Biederman <i>et al.</i> , 2004														40.0 ²
Dickstein <i>et al.</i> , 2005														77.4
Biederman <i>et al.</i> , 2004													Psicosis	22.0
Dickstein <i>et al.</i> , 2005														25.8
Axelson <i>et al.</i> , 2006														2.0
													Trastorno del espectro autista	3.3
														2.0

Tabla 3: Trastornos comórbidos en el Trastorno bipolar pediátrico según distintos autores
continuación

Autor, Año	País	\$	% Origen Muestra	N	Grupos	% Tipo TBP-I	Edad media (± DE)	Edad inicio TBP (± DE)	% Fem	% Etnia	SES (± DE)	Criterios Diagnósticos/ Entrevista (entrevistados)/ Evaluadores	Comorbilidad Evaluada	% Comorbilidad Evaluada
Axelson <i>et al.</i> , 2006														9.8 6.7 8.5
Wilens <i>et al.</i> , 1999	EUA	Sí	100.0 out	86	50 TBP inicio infancia 36 TBP inicio adolescencia	SD	14.9 ± 1.7 15.5 ± 1.9	5.6 ± 3.7 13.9 ± 1.6	33.0 42.0		2.3 ± 1.2 2.2 ± 1.2	DSM-III-R K-SADS-E (madre) SD	Trastorno por uso de sustancias	8.0 ³ 39.0 ³
Geller <i>et al.</i> , 2004													Gilles de la Tourette	2.3
Biederman <i>et al.</i> , 2004														26.0 ⁴
Yen <i>et al.</i> , 2015	EUA	Sí	65.0 out, 16.0 in y 19.0 otros	413	271 TBP evaluados para TLP	75.0	20.6	11.0 ± 3.3	60.6	81.8	3.1 ± 1.1	DSM-IV K-SADS-PL (padres + niño) Entrevistador experto	Trastorno límite de la personalidad	12.2

\$: financiación; N: número de participantes; TBP: Trastorno bipolar pediátrico; TLP: Trastorno límite de la personalidad; DE: desviación estándar; % Fem: porcentaje femenino; % Etnia: en la tabla se presenta solamente el porcentaje de etnia caucásica; SES: nivel socio-económico; out: muestra ambulatoria; in: muestra clínica; SD: sin datos; DSM-III-R: *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 3th Edition-Revised*; K-SADS-E: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Epidemiologic version*; WASH-U-KSADS: *Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*; K-SADS-PL: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version*

¹ posible infradiagnóstico en el fenotipo extenso (estudios de Biederman *et al.*, 2004 y Dickstein *et al.*, 2005 debido a que no especifican el porcentaje de TBP-I) puesto que el criterio C excluye su diagnóstico cuando se produce sólo en presencia de un trastorno del estado de ánimo; ² múltiples trastornos de ansiedad (≥ 2); ³ de los 18 casos con trastorno por uso de sustancias: 50.0% presentan un patrón de abuso al alcohol, un 33.0% presentan un patrón de dependencia y un 39.0% un patrón de abuso y dependencia a múltiples sustancias; ⁴ porcentaje de trastornos por tics sin especificar Síndrome de Gilles de la Tourette

2.1.2.5 Diagnóstico y diagnóstico diferencial del Trastorno bipolar pediátrico

La imagen clínica del TBP es heterogénea y puede ser modulada por el efecto del neurodesarrollo, la comorbilidad y factores ambientales. Su diagnóstico es clínico, basándose en los criterios definidos por el DSM-5 (APA, 2013) o la ICD-10 (WHO, 1992). A pesar de que los criterios diagnósticos del trastorno bipolar fueron elaborados para población adulta, varios son los grupos que han demostrado su validez también en población I-J (Axelson *et al.*, 2006; Leibenluft *et al.*, 2011; Youngstrom *et al.*, 2008). El diagnóstico de TBP en adolescentes es menos controvertido que el de los niños debido a que la clínica que presentan los adolescentes es más parecida a la que presentan los adultos, facilitando su detección y diagnóstico (Birmaher *et al.*, 2009; Faedda *et al.*, 1995; Pavuluri *et al.*, 2005) (ver apartado 2.1.2.2 Clínica del TBP).

En términos generales, puede afirmarse que desde los primeros síntomas del trastorno hasta que éste es diagnosticado formalmente y tratado suelen transcurrir unos 10 años de media (Pavuluri *et al.*, 2005). Teniendo en cuenta que algunos estudios advierten que por cada año transcurrido sin tratar el trastorno, la probabilidad de recuperación sintomática en jóvenes se reduce un 10% (Birmaher *et al.*, 2006), podemos imaginar el grave impacto que supone para ellos dicho retraso en la detección e inicio del tratamiento. Estos datos subrayan la necesidad de realizar diagnósticos más precoces del trastorno.

En el [Apéndice A.1.2](#) se presentan los criterios diagnósticos del TBP definidos por el DSM-5 (APA, 2013).

El diagnóstico diferencial en el TBP es mandatorio y debe realizarse con los siguientes trastornos (u otras situaciones) propios/as de la edad pediátrica:

1. TDAH: es el diagnóstico diferencial más complejo de realizar y el que probablemente más dudas plantea en la práctica clínica habitual (Biederman, 1995; Geller *et al.*, 2002). Para realizar el diagnóstico diferencial entre ambos trastornos es necesario tener en cuenta los síntomas nucleares del TBP. El TDAH no cumple el criterio A del DSM-5 para el TBP mientras que sí puede presentar algunos de los síntomas del criterio B. La irritabilidad puede estar

presente en ambos trastornos aunque cuando pertenece a la manía acostumbra a ser fluctuante y presentarse conjuntamente con los síntomas del criterio B. La dificultad diagnóstica entre el TBP y el TDAH radica, por un lado, en sus síntomas compartidos como son la irritabilidad, la taquialia, la inatención y la hiperergia (Geller & Luby, 1997) y, por el otro lado, por la elevada comorbilidad que el TBP presenta con el TDAH (Bierderman, 1995; Geller *et al.*, 2002). La euforia, las ideas de grandiosidad, la fuga de ideas/taquipsiquia, la hipersexualidad y la reducción en la necesidad de sueño, serían considerados por algunos autores como los síntomas que mejor discriminarían el TBP del TDAH (Geller *et al.*, 2002) (ver apartado 2.1.2.2 Clínica del TBP). El estudio del síntoma “reducción en la necesidad de sueño” que pueden presentar algunos sujetos con trastorno bipolar podría ser clave para discriminar entre ambos trastornos. Se considera, no obstante, que es la episodicidad del TBP *versus* la cronicidad del TDAH la variable que mejor discrimina ambos trastornos. La diferenciación entre ambos trastornos es todavía más compleja si consideramos el fenotipo extenso dentro del espectro bipolar. La autora Janet Wozniak (Wozniak *et al.* 1995), refiriéndose al fenotipo extenso del TBP, resumía la dificultad para diferenciar el binomio TDAH / TBP de este modo “¿Son los niños que cumplen criterios de manía los casos graves de TDAH con disregulación emocional? Si así fuese ¿Constituirían éstos un *continuum* de gravedad con los otros casos de TDAH o serían un subtipo de manía diferente a nivel etiológico y fisiopatológico? Por otro lado ¿Podríamos considerar estos casos como verdaderos casos de TBP? Y si así fuera ¿Serían nosológicamente distintos a los que presentan la fenomenología clásica o sus síntomas y curso atípicos serían fruto del efecto modulador del neurodesarrollo?”.

2. Esquizofrenia: la sintomatología psicótica no congruente con el estado de ánimo, las alucinaciones auditivas y los trastornos formales del pensamiento, pueden inducir en más del 50% de los casos, especialmente en la adolescencia tardía, a un diagnóstico erróneo de esquizofrenia (Gershon *et al.*, 1982; Werry *et al.*, 1991).

3. TEA: la irritabilidad, la labilidad emocional y las conductas auto/heteroagresivas de frecuente aparición en el autismo, pueden inducir a un diagnóstico erróneo de manía (Wozniak *et al.*, 1997).
4. Episodios manía-*like* pueden aparecer en niños con antecedentes de abuso sexual (Geller & Luby, 1997).
5. En los trastornos específicos del lenguaje el síntoma “fuga de ideas” puede ser erróneamente atribuido a un episodio maníaco (Geller & Luby, 1997).
6. En el trastorno por tics del Síndrome Gilles de la Tourette o en el trastorno del desarrollo intelectual pueden presentarse episodios manía-*like* (Bleich *et al.*, 1985).
7. La inquietud psicomotriz y las conductas de desinhibición frecuentemente asociadas al consumo de tóxicos pueden ser erróneamente atribuidas a un episodio de manía (Geller & Luby, 1997).
8. Trastorno de relación social desinhibida (APA, 2013): los niños y adolescentes sometidos a situaciones de privación emocional en sus primeros años de vida, pueden presentar graves alteraciones conductuales, dificultades en sus relaciones sociales y labilidad emocional pudiendo ser erróneamente atribuidas a un episodio de manía (Kennedy *et al.*, 2017).
9. En la evolución de algunas enfermedades médicas pueden aparecer síntomas de manía. Estas enfermedades pueden ser de etiología infecciosa (encefalitis, VIH o sífilis), endocrina (hipertiroidismo), neurológica (epilepsia del lóbulo temporal, traumatismo cráneo-encefálico, esclerosis múltiple, accidente cerebro-vascular, lupus eritematoso sistémico o enfermedad de Wilson), oncológica (tumores del sistema nervioso central) o debidas a otras causas médicas (anemia, hemodiálisis) (Méndez & Birmaher, 2010).
10. Así mismo, algunos fármacos pueden presentar efectos secundarios concernientes a la esfera afectiva produciendo síntomas de manía y aparentes episodios de manía. Estos fármacos pueden ser de la familia de los antidepresivos (tricíclicos, de doble vía o inhibidores selectivos de la

x. **Prevalencia:** 1.8% - 2.06%

Heredabilidad: alta carga familiar de trastornos del estado de ánimo

Pródromos: leves o inexistentes

Indicadores clínicos de riesgo: ciclotimia, diagnóstico previo TBP-II / NE, antecedentes de episodio depresivo previo, antecedentes familiares de bipolaridad, episodio de hipomanía durante la administración de un tratamiento antidepresivo y trastorno del neurodesarrollo junto a un trastorno disruptivo grave en niños con antecedentes familiares de bipolaridad. *Risk Calculator* (Pittsburgh)

Clinica: euforia, ideas de grandiosidad, irritabilidad, fuga de ideas/taquipsiquia, hipersexualidad, reducción en la necesidad de sueño, alteración en la capacidad de juicio, discurso acelerado, intenciones hiperactivas, incremento de la energía, síntomas psicóticos, intento de suicidio

Cursos: 2.1.2.3, 2.1.2.4 y 2.1.2.5: episódico (episodios cortos y con frecuencia mixtos), ciclación rápida frecuente

La complejidad en el diagnóstico del Trastorno bipolar pediátrico (continuación)

Subtipo bipolar más frecuente: TBP-NE

Comorbilidad: la norma. TDAH la más frecuente

Diagnóstico: clínico (DSM-5, ICD-10)

Diagnóstico diferencial: TDAH + TC grave el más complejo en la práctica clínica

Generalidades del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

2.1.3 Generalidades del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

Prevalencia: 2% - 5%

Clinica: estallidos temperamentales desproporcionados + estado de ánimo crónico irritable, entado y/o tristeza entre los mencionados estallidos

Curso: crónico y no episódico

Comorbilidad: la norma. TND la más frecuente

Diagnóstico: clínico (DSM-5)

Diagnóstico diferencial: TBP, TND y TDAH

estado de ánimo por dos motivos principales. El primero es la dificultad que a menudo conlleva la realización del diagnóstico diferencial entre TDDEA y TBP

Generalidades del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

debido a que el síntoma nuclear del TDDEA es la irritabilidad crónica (ver apartado 2.1.2.5 Diagnóstico y diagnóstico diferencial del TBP). El segundo motivo es que un grupo de niños y adolescentes con TDDEA es evaluado en el

Prevalencia: 5.1% - 7.1% (niños y adolescentes); 5% (adultos jóvenes)

Clinica: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad

Curso: crónico y no episódico

Comorbilidad: frecuente. TND: el trastorno psiquiátrico comorbido más frecuente

Diagnóstico: clínico (DSM-5, ICD-10)

Diagnóstico diferencial: trastornos del aprendizaje, TC, trastornos ansiedad, trastornos del ánimo

El TDDEA irrumpió en el DSM-5 como consecuencia de un intenso debate acerca de la sintomatología nuclear del TBP y las líneas de investigación que

Evaluación del sueño

de evaluación del sueño para su estudio (ver apartado 2.1.2.2 Clínica del TBP).

Medidas subjetivas: cuestionarios y diarios del sueño. Recogen aspectos cualitativos y

Mientras que algunos grupos desidieron mantener los criterios establecidos por

Medidas objetivas: la actigrafía tiende a sobrestimar el sueño y presenta menor sensibilidad y

especificidad que la PSG (gold standard). No recogen aspectos cualitativos del sueño

síntomas diurnos

operativizando el diagnóstico de TBP-NE a la edad pediátrica (Birmaher *et al.*, 2006), otros consideraron oportuno estudiar de forma prospectiva los distintos

fenotipos del trastorno (Leibenluft *et al.*, 2003). De este modo, el SMD de

Leibenluft pretendía inicialmente operativizar la irritabilidad del fenotipo extenso

y atenuar un sobrediagnóstico creciente de TBP especialmente en los Estados

Unidos (Axelson *et al.*, 2012; Brotman *et al.*, 2006; Towbin *et al.*, 2013).

Estudios longitudinales realizados a niños y adolescentes con irritabilidad crónica (SMD) mostraron una evolución del diagnóstico hacia la depresión unipolar, los trastornos de ansiedad (Trastorno de ansiedad generalizada) y la distimia (Brotman *et al.*, 2006; Leibenluft *et al.*, 2011; Stringaris *et al.*, 2010). Se pensó que quizás, SMD y TBP podrían compartir algunas estructuras neurobiológicas aunque se diferenciarían por otras (Adleman *et al.*, 2012). No obstante, las coincidencias encontradas entre ambos trastornos bien podrían ser debidas al TDAH que, con frecuencia, los acompaña a ambos. Se hallaron diferencias entre SMD y TBP en su distribución por sexos (mayor prevalencia del sexo masculino en el SMD), edad de aparición (mayor precocidad en el SMD), comorbilidad (mayor comorbilidad de TDAH + TND en el SMD), evolución (no aparición de episodios recurrentes de hipomanía o manía en el SMD), y de tipo fisiopatológico (se hallaron diferencias entre ambos trastornos en el procesamiento de emociones faciales, flexibilidad cognitiva y en el reclutamiento de recursos atencionales para determinadas tareas cognitivas) (Towbin *et al.*, 2013). La prevalencia del SMD se estimó mayor a la del TBP, entorno al 3.3%. (Brotman *et al.*, 2006). En este contexto, el *Disruptive mood dysregulation disorder* (DMDD) o Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo irrumpió en el DSM-5 como una nueva categoría diagnóstica. No obstante, TDDEA y su inicial SMD difieren en los síntomas de sobreexcitación (ausentes en el TDDEA) y en la edad de inicio (más precoz en el TDDEA). Es decir, el TDDEA, al eliminar los síntomas de sobreexcitación (*hyperarousal*) tales como el insomnio, la inquietud psico-motriz (“hiperactividad”), la inatención, la taquipsiquia/fuga de ideas, la taquilalia y las conductas intrusivas (“impulsividad”) (Copeland *et al.*, 2013; Leibenluft *et al.*, 2003), pretendió eliminar aquellos síntomas B de manía (ver Apéndice A.1.2) que coinciden con algunos de los síntomas del TDAH (ver Apéndice A.3.1). Por lo tanto, el insomnio, como síntoma de sobreexcitación, podía estar presente en el SMD aunque no sería característico del TDDEA (APA, 2013, Copeland *et al.*, 2013). Estas diferencias clínicas entre el SMD inicial y su posterior TDDEA no estuvieron exemptas de críticas. Algunos autores lamentaron que las mencionadas diferencias entre ambas entidades clínicas impidieran la generalización de los resultados obtenidos de los estudios realizados en el SMD (Towbin *et al.*, 2013). La inespecificidad del síntoma irritabilidad, síntoma

nuclear del TDDEA, sigue siendo (como en su momento lo fue también en los fenotipo extenso y SMD) motivo de discusión y debate entre expertos ([Stringaris et al., 2012a](#)).

La investigación realizada hasta la fecha sobre TDDEA es escasa. Su prevalencia se estima entorno al 2.0% - 5.0% ([APA, 2013](#)) siendo probablemente mayor en niños que en niñas (a diferencia del TBP en el que no existen diferencias en su distribución por sexos) y en edades tempranas. Es decir, el TDDEA es más frecuente en niños en edad escolar que en adolescentes, diferenciándolo del TBP que presenta una mayor prevalencia durante la adolescencia que en la infancia ([Copeland et al., 2013](#)).

2.1.3.1 Clínica y diagnóstico del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

El TDDEA se caracteriza por la presencia de estallidos temperamentales de intensidad desproporcionada a los estresores que los generan, con un estado de ánimo irritable crónico, enfadado y/o triste entre los mencionados estallidos.

La aparición de los síntomas debe ser anterior a los 10 años de edad y el diagnóstico no realizarse en niños menores de 6 años (el diagnóstico sólo es válido en edades comprendidas entre los 7-18 años).

La sintomatología característica del TDDEA se presenta en el [Apéndice A.2](#) en el que figuran los criterios diagnósticos del TDDEA definidos por el DSM-5 ([APA, 2013](#)).

La irritabilidad crónica de estos niños con frecuencia condiciona un diagnóstico previo de TND antes de cumplir los criterios estrictos para el diagnóstico de TDDEA. Además, muchos de los niños con TDDEA cumplen también criterios diagnósticos para el TDAH y los trastornos de ansiedad y, algunos de ellos, también para el TDM ([Freeman et al., 2016](#)).

La probabilidad de que estos niños acaben desarrollando TBP durante su evolución a la edad adulta, como en el SMD, parece ser baja, siendo más

elevada la de desarrollar un TDM o un trastorno de ansiedad (Copeland *et al.*, 2013; Dougherty *et al.*, 2016) aunque existen algunos resultados contradictorios (Axelson *et al.*, 2012). Su aparente evolución hacia un TDM y la presencia de irritabilidad como síntoma nuclear en el TDDEA justificaron su emplazamiento dentro de los trastornos depresivos en el manual DSM-5 (Dougherty *et al.*, 2016).

No obstante, la disfuncionalidad presente en el TDDEA es comparable a la que presentan los niños y adolescentes con trastorno bipolar y, sus complicaciones, tales como las conductas de riesgo, la ideación o actos suicidas, los episodios graves de heteroagresividad física y la necesidad de hospitalización, son también frecuentes en ellos (Copeland *et al.*, 2013; Dougherty *et al.*, 2016).

2.1.3.2 La comorbilidad en el Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

El TDDEA presenta una elevada comorbilidad (como en el TBP, es la norma más que la excepción) (Axelson *et al.*, 2012; Copeland *et al.*, 2013).

El TDDEA puede presentar comorbilidad con los trastornos de conducta (el TND es el trastorno psiquiátrico que presenta una mayor comorbilidad con el TDDEA), el TDM, los Trastornos de ansiedad y el TDAH (Copeland *et al.*, 2013).

Se recomienda que en los casos en los que se cumplan criterios para TND, trastorno explosivo intermitente y TDDEA sólo se codifique el último (APA, 2013).

2.1.3.3 Diagnóstico diferencial del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

El TDDEA requiere también de un riguroso diagnóstico diferencial principalmente con los siguientes trastornos ([Axelson et al., 2012](#); [Dougherty et al., 2016](#); [Freeman et al., 2016](#)):

1. TBP: debido a la inclusión del fenotipo extenso en el espectro bipolar ([ver apartado 2.1.2.2 Clínica del TBP](#)) es necesario un riguroso diagnóstico diferencial por las similitudes existentes entre los dos (ambos trastornos son no episódicos y la irritabilidad es su síntoma principal). Las principales características que diferencian el TDDEA del TBP son: la cronicidad del primero *versus* la presentación episódica del segundo y la presencia de un ánimo eufórico, expansivo y/o ideas de grandiosidad propias del TBP y no características del TDDEA.

2. TND: mientras que los síntomas propios del TND son frecuentes en niños con TDDEA, los síntomas afectivos del TDDEA (estallidos coléricos frecuentes y ánimo persistentemente irritable) no son comunes en el TND (sólo un 15.0% de los niños con TND cumplen criterios para TDDEA). Por otro lado, la disfuncionalidad en los niños con TDDEA (a diferencia de los niños con TND) debe ser severa en al menos una área de funcionamiento y entre media-moderada en una segunda (en el TND no se especifica el grado de disfuncionalidad entre las distintas áreas).

3. TDAH: los estallidos coléricos pueden estar presentes en los niños con TDAH aunque un estado de ánimo persistentemente irritable no forma parte de sus criterios diagnósticos.

4. TDM: la irritabilidad es un síntoma frecuente en el TDM. No obstante, la irritabilidad en el TDM únicamente se presenta durante el episodio afectivo (irritabilidad episódica), contrariamente a la irritabilidad en el TDDEA que es crónica.

5. Trastornos de ansiedad: la irritabilidad secundaria a la ansiedad también acostumbra a ser fluctuante (episódica), en función de la aparición del estresor que la genera

Resúmenes incrustados:

2

6. TEA: La complejidad en el diagnóstico del Trastorno bipolar pediátrico

Prevalencia: 10% en el niño con diagnóstico de TEA son también frecuentes, aunque

Heredabilidad: alta carga familiar de trastornos del estado de ánimo

Subtipo: entre los mencionados estallidos no presenta irritabilidad.

Indicadores clínicos de riesgo: ciclotimia, diagnóstico previo TBP-II / NE, antecedentes de episodio depresivo previo, antecedentes familiares de bipolaridad, episodio de hipomanía

7. Trastorno explosivo intermitente: a diferencia de los niños con TDDEA, los

niños con un diagnóstico de trastorno explosivo intermitente no presentan un

ánimo persistentemente irritable entre los estallidos coléricos. Además, para el

diagnóstico de un trastorno explosivo intermitente solo se requieren 3 meses

con la presencia de los mencionados estallidos coléricos mientras que para el

diagnóstico de TDDEA se requieren un mínimo de 12 meses.

La complejidad en el diagnóstico del Trastorno bipolar pediátrico (continuación)

Subtipo bipolar más frecuente: TBP-NE

A continuación se resumen los principales puntos expuestos en el apartado

Comorbilidad: la norma. TDAH la más frecuente

Diagnóstico: clínico (DSM-5, ICD-10)

Diagnóstico diferencial: TDAH + TC grave el más complejo en la práctica clínica

Generalidades del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

Prevalencia: 2% - 5%

Clínica: estallidos temperamentales desproporcionados + estado de ánimo crónico irritable, enfado y/o tristeza entre los mencionados estallidos

Curso: crónico y no episódico

Comorbilidad: la norma. TND la más frecuente

Diagnóstico: clínico (DSM-5)

Diagnóstico diferencial: TBP, TND y TDAH

Generalidades del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Prevalencia: 5.1% - 7.1% (niños y adolescentes); 5% (adultos jóvenes)

Clínica: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad

Curso: crónico y no episódico

Comorbilidad: frecuente. TND: el trastorno psiquiátrico comórbido más frecuente

Diagnóstico: clínico (DSM-5, ICD-10)

Diagnóstico diferencial: trastornos del aprendizaje, TC, trastornos ansiedad, trastornos del ánimo

Evaluación del sueño

Evaluación del sueño: medidas subjetivas y objetivas

Medidas subjetivas: cuestionarios y diarios del sueño. Recogen aspectos cualitativos y cuantitativos del sueño junto a síntomas diurnos

Medidas objetivas: la actigrafía tiende a sobrestimar el sueño y presenta menor sensibilidad y especificidad que la PSG (*gold standard*). No recogen aspectos cualitativos del sueño ni síntomas diurnos

2.1.4 Generalidades del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo que se inicia durante la infancia (Willcutt *et al.*, 2005). Es un trastorno de origen neurobiológico de base genética en el que los factores ambientales intercurrentes pueden influir también en su etiopatogenia (Mick & Faraone, 2008).

Su prevalencia se estima entorno al 5.1% - 7.1% en niños y adolescentes y entorno al 5.0% en adultos jóvenes (Faraone *et al.*, 2003; Willcutt, 2012). Es un trastorno más prevalente en niños que en niñas con una proporción niño:niña entorno a 3-4:1 en muestras epidemiológicas pero que puede llegar a alcanzar una proporción de hasta 7-8:1 en muestras clínicas (Thapar & Cooper, 2016).

La clínica nuclear del TDAH está constituida por el déficit de atención, la hiperactividad y la impulsividad. Su manifestación clínica es heterogénea y puede variar según la edad del sujeto. La sintomatología de hiperactividad e impulsividad acostumbra a decrecer en el transcurso del tiempo mientras que la sintomatología de inatención tiende a permanecer más estable (Thapar & Cooper, 2016). Se estima que la sintomatología de inatención, hiperactividad e impulsividad persiste en la edad adulta entorno al 40% - 60% de los casos (Kessler *et al.*, 2005).

El DSM-5 (APA, 2013) diferencia 5 subtipos de TDAH (ver Apéndice A.3.2) no permaneciendo, estos subtipos, estables a lo largo del tiempo (Thapar & Cooper, 2016).

El TDAH presenta algún tipo de comorbilidad en más del 50% de los casos. La comorbilidad del TDAH es frecuente con otros trastornos del neurodesarrollo (TEA y trastornos del lenguaje, motores o del aprendizaje) o con otros trastornos psiquiátricos (Thapar & Cooper, 2016). Los trastornos psiquiátricos incluyen el TND (54% - 84%) (Faraone *et al.*, 1997) que con frecuencia puede evolucionar a un TC, el TUS (15% - 19%) (Biederman *et al.*, 1997), los Trastornos de ansiedad (30%) (Pliszka, 2007), los trastornos del ánimo (5% - 30%) (Pliszka, 2007) y el Síndrome de Gilles de la Tourette (10% - 30%)

(Spencer *et al.*, 2001). Debido a la dificultad diagnóstica entre el TDAH y el TBP (ver apartado 2.1.2.5 Diagnóstico y diagnóstico diferencial del Trastorno bipolar pediátrico) el porcentaje de niños con TDAH que sufren comórbidamente TBP es un tema aún controvertido que genera un intenso debate entre expertos (Pliszka, 2007).

El diagnóstico de TDAH es clínico, a través de los criterios diagnósticos establecidos por el manual DSM-5 (ver Apéndice A.3.1) o la ICD-10.

El diagnóstico diferencial del TDAH debe realizarse con los siguientes trastornos: Trastorno del desarrollo intelectual (CI <70), trastornos del aprendizaje, TEA, TC, Trastornos de ansiedad, trastornos del ánimo, TUS, factores ambientales y enfermedades médicas.

El curso del TDAH es crónico e interfiere en distintas áreas del desarrollo y de la vida del niño y del adolescente.

A diferencia de los apartados en los que hemos tratado el TBP y el TDDEA, aquí sí cabe mencionar, por el efecto que se les ha atribuido sobre el sueño, que los psicoestimulantes (metilfenidato y anfetaminas) son el tratamiento psicofarmacológico de primera línea para el TDAH, seguido por el no-estimulante atomoxetina. Ambos tratamientos están aprobados por la *United States Food and Drug Administration* (US FDA) (Pliszka, 2007).

Generalidades del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

x. **Prevalencia:** 2% - 5%

2 INTRODUCCIÓN

Clínica: estallidos temperamentales desproporcionados + estado de ánimo crónico irritable, enfado y/o tristeza entre los mencionados estallidos

Curso: crónico y no episódico

A continuación se resumen los principales puntos expuestos en el apartado

Comorbilidad: la norma. TND la más frecuente

2 **Diagnóstico:** clínico (DSM-5)

Diagnóstico diferencial: TBP, TND y TDAH

Generalidades del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Prevalencia: 5.1% - 7.1% (niños y adolescentes); 5% (adultos jóvenes)

Clínica: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad

Curso: crónico y no episódico

Comorbilidad: frecuente. TND: el trastorno psiquiátrico comórbido más frecuente

Diagnóstico: clínico (DSM-5, ICD-10)

Diagnóstico diferencial: trastornos del aprendizaje, TC, trastornos ansiedad, trastornos del ánimo

Evaluación del sueño

Evaluación del sueño: medidas subjetivas y objetivas

Medidas subjetivas: cuestionarios y diarios del sueño. Recogen aspectos cualitativos y cuantitativos del sueño junto a síntomas diurnos

Medidas objetivas: la actigrafía tiende a sobrestimar el sueño y presenta menor sensibilidad y especificidad que la PSG (*gold standard*). No recogen aspectos cualitativos del sueño ni síntomas diurnos

2.2 El sueño

2.2.1 Generalidades del sueño

En los mamíferos el núcleo supraquiasmático (localizado en la zona ventral periventricular del hipotálamo) es el principal organizador de los ritmos circadianos del organismo. El núcleo supraquiasmático se sincroniza, a través del tracto retino-hipotalámico, con el ciclo luz-oscuridad medioambiental (Sollars & Pickard, 2015).

El sueño se define como una combinación de características fisiológicas y comportamentales en el que se produce una reducción del estado de alerta respecto a los estímulos externos caracterizada por su rápida reversibilidad (Winkelman & Plante, 2010).

Las alteraciones del sueño en forma de insomnio (Trastorno de insomnio), hipersomnia (Trastorno de hipersomnia) y reducción en la necesidad de sueño son síntomas frecuentes en los trastornos afectivos y constituyen algunos de sus criterios diagnósticos. El insomnio y la hipersomnia son criterios diagnósticos para los episodios depresivos mientras que la reducción en la necesidad de sueño lo es para los episodios de manía (APA, 2013). La reducción en la necesidad de sueño es considerada la sensación de sentirse descansado a pesar de haber dormido sólo 3 horas (APA, 2013). Los criterios diagnósticos para el Trastorno de insomnio y para el Trastorno de hipersomnia definidos por el manual DSM-5 (APA, 2013) se presentan en el Apéndice A.4.

2.2.2 Evaluación del sueño

El sueño puede ser evaluado a partir de medidas subjetivas y objetivas. Ambos tipos de medidas, a pesar de las frecuentes discrepancias en sus resultados, deben considerarse complementarias puesto que proporcionan perspectivas distintas de la evaluación del sueño (Buysse *et al.*, 2006). A menudo es necesaria una evaluación desde los distintos tipos de medida para poder capturar con más precisión las distintas dimensiones del constructo del Trastorno de insomnio.

Cuestionarios, diarios del sueño, actigrafía y PSG son, todos ellos, métodos validados para la evaluación del sueño y del Trastorno de insomnio. Todos ellos han sido utilizados para múltiples propósitos en el campo de la investigación (*screening*, diagnóstico y diagnóstico diferencial).

2.2.2.1 Medidas subjetivas del sueño

Las medidas subjetivas del sueño están constituidas por los cuestionarios y los diarios del sueño.

Los cuestionarios del sueño son útiles para registrar experiencias subjetivas del sueño en períodos que característicamente oscilan entre 1 y 4 semanas. Los cuestionarios suelen incluir distintas dimensiones del insomnio como son aspectos cuantitativos (latencia del sueño, tiempo total de sueño, número de despertares), cualitativos, y síntomas diurnos secundarios al Trastorno de insomnio como pueden ser las dificultades atencionales o la irritabilidad. Existen numerosos cuestionarios disponibles (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, *Insomnia Severity Index*, *Athens Insomnia Scale* o *Insomnia Severity Questionnaire*) para medir distintos síntomas del Trastorno de insomnio, compararlos entre grupos o para poder cuantificar los cambios acontecidos durante un tratamiento específico (Buysse *et al.*, 2006).

Existen varios formatos publicados de diarios del sueño aunque sin existir uno estandarizado. Se desconoce si alguno de los formatos presenta ventajas sobre los otros. Característicamente son cumplimentados por el niño cuando se despierta por la mañana aportando información sobre la noche previa. Las variables registradas suelen ser cuantitativas (hora de acostarse, hora de quedarse dormido, latencia del sueño, número de despertares, tiempo total de sueño, hora de despertarse, hora de levantarse y eficiencia del sueño) y cualitativas. Suelen recoger también el uso de medicación (o de sustancias como la cafeína y el alcohol) y la presencia de sueño diurno. La realización del diario del sueño suele recomendarse durante 1-2 semanas valorándose la media de las variables registradas. Como herramienta diagnóstica, los diarios del sueño proporcionan una información más detallada (y con un menor riesgo de sesgo) de la severidad y variabilidad de las alteraciones cuantitativas del

sueño y del patrón sueño-vigilia que la que proporcionan los cuestionarios. No obstante, los diarios del sueño por sí mismos, tampoco son capaces de capturar las distintas dimensiones del Trastorno de insomnio debido a que algunos de sus criterios diagnósticos alcanzan los 3 meses de duración (ver [Apéndice A.4.1](#)). Además, no todos los diarios del sueño evalúan aspectos cualitativos del sueño, no suelen evaluar la pérdida de funcionalidad asociada al insomnio ni aspectos como los antecedentes personales del niño o del adolescente. Los diarios del sueño presentan dos limitaciones principales. La primera de ellas es que no suelen disponer de un sistema de validación en la recogida de datos, es decir, no suelen disponer de la capacidad para registrar si el modo y momento de la recogida de datos es la apropiada. Su segunda limitación principal es la frecuente imprecisión durante el proceso de extracción de los datos ([Buysse et al., 2006](#)).

2.2.2.2 Medidas objetivas del sueño

Las medidas objetivas para evaluar el sueño son la actigrafía y la PSG.

El actígrafo es un pequeño dispositivo electrónico (parecido a un reloj de pulsera) que registra el movimiento físico mediante sensores de movimiento que suele colocarse en la muñeca no dominante. El dispositivo asume que la falta de movimiento se produce mientras el individuo está durmiendo ([AACAP, 2017](#)). Los datos del actígrafo son descargados y pueden ser tratados manualmente o bien a través de algoritmos específicos. Como en las medidas subjetivas, el actígrafo es útil para la determinación del patrón sueño-vigilia ([Sadeh et al., 1995](#)). También es una herramienta útil para determinar la actividad diaria (durante días o meses) en el entorno habitual del niño y del adolescente o para determinar si existe una mayor activación antes de acostarse. No obstante, en la práctica clínica habitual, la actigrafía no está indicada para el diagnóstico, evaluación de la severidad ni para el tratamiento del Trastorno de insomnio aunque pueda ser una herramienta coadyuvante útil. En el contexto de estudios clínicos, la actigrafía puede ser útil para determinar patrones de descanso, examinar la variabilidad diaria o para identificar sujetos

con trastornos de los ritmos circadianos (Buysse *et al.*, 2006). Con respecto al TBP, la actigrafía no ha sido sistemáticamente evaluada (Kaplan *et al.*, 2012).

Entre la actigrafía y la PSG existe globalmente una buena concordancia. En un estudio de validación de la actigrafía frente a la PSG con 21 voluntarios sanos la precisión de la actigrafía fue considerada buena aunque con una tendencia a sobrevalorar la latencia del sueño, el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño mientras que infravaloró los despertares nocturnos (de Souza *et al.*, 2003). La sensibilidad y la especificidad de la actigrafía es menor que la de la PSG para identificar los patrones sueño-vigilia en el Trastorno de insomnio. La actigrafía es menos fiable que la PSG para distinguir entre un estado de reposo vigil y el sueño debido a que tiende a sobreestimar el sueño en sujetos con insomnio que están en reposo (el actígrafo interpreta como sueño el tiempo en el que el sujeto reposa en la cama) lo que resulta especialmente problemático en pacientes en tratamiento con hipnóticos. Por estos motivos, el uso de la actigrafía frecuentemente se complementa con el de alguna de las medidas subjetivas del sueño (fundamentalmente con los diarios del sueño).

La PSG es considerada la prueba *gold standard* para el estudio del sueño (American Sleep Disorders Association, 1995). En la práctica clínica habitual la PSG no se recomienda de forma rutinaria para la evaluación del Trastorno de insomnio, ni para la evaluación de su severidad ni para establecer diagnósticos diferenciales (Buysse *et al.*, 2006). A nivel clínico la PSG es utilizada para establecer el diagnóstico de trastornos del sueño relacionados con problemas respiratorios (Síndrome de apnea obstructiva del sueño, SAOS) y para la valoración en el momento de la introducción o durante el seguimiento de su tratamiento con presión positiva continua a través de la vía aérea. La PSG también puede ser útil en el diagnóstico de la narcolepsia (mediante el Test de latencias múltiples), en el diagnóstico del Trastorno del movimiento periódico de las piernas, durante el proceso de valoración de parasomnias con conductas violentas asociadas y en las alteraciones del sueño relacionadas con focos epileptógenos (Kushida *et al.*, 2005).

Generalidades del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

² INTRODUCCIÓN

Prevalencia: 5.1% - 7.1% (niños y adolescentes); 5% (adultos jóvenes)

X. ESTRADA 2018

Clínica: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad

Curso: crónico y no episódico

Comorbilidad: frecuente TND, el trastorno psiquiátrico comórbido más frecuente

Diagnóstico: clínico (DSM-5, ICD-10)

Diagnóstico diferencial: trastornos del aprendizaje, TC, trastornos ansiedad, trastornos del ánimo

Evaluación del sueño

Evaluación del sueño: medidas subjetivas y objetivas

Medidas subjetivas: cuestionarios y diarios del sueño. Recogen aspectos cualitativos y cuantitativos del sueño junto a síntomas diurnos

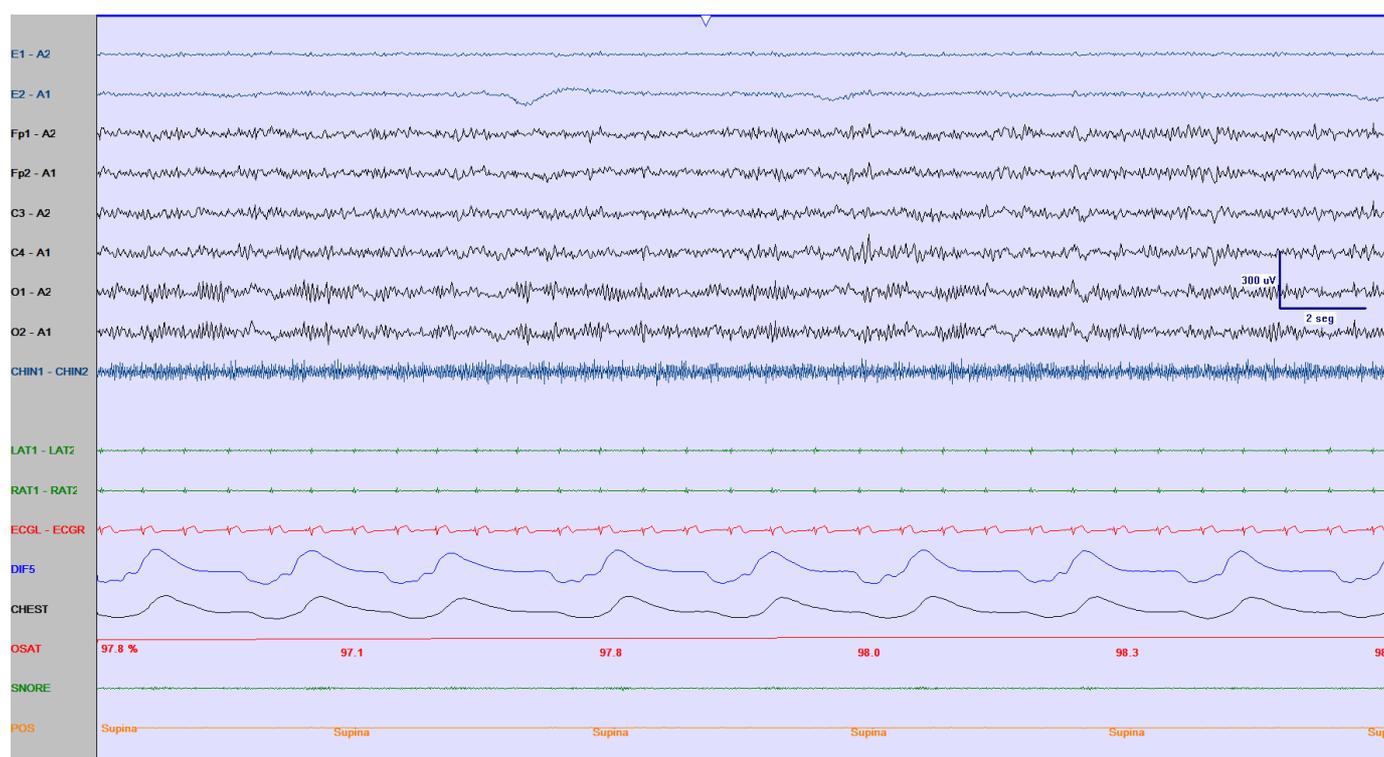
Medidas objetivas: la actigrafía tiende a sobrestimar el sueño y presenta menor sensibilidad y especificidad que la PSG (*gold standard*). No recogen aspectos cualitativos del sueño ni síntomas diurnos

En el siguiente apartado profundizaremos en aspectos relacionados con la PSG debido a que es la prueba utilizada en el estudio del sueño del trabajo.

2.2.2.2.1 Generalidades de la vídeo-polisomnografía nocturna

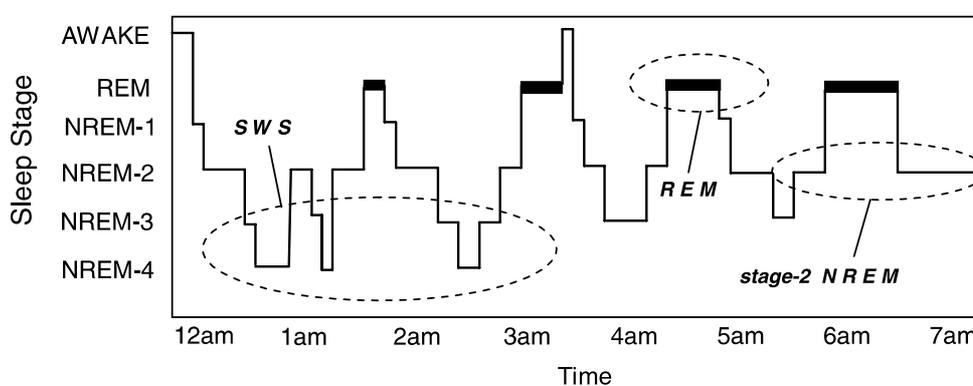
La PSG es una técnica neurofisiológica no invasiva que registra por audio y vídeo una serie de variables biológicas durante el sueño. Estas variables biológicas son la actividad eléctrica cerebral que se registra mediante el registro electroencefalográfico (EEG), el registro de oculograma, los movimientos musculares del mentón que se determinan mediante electromiografía y los de las extremidades inferiores que se evalúan con la ayuda de un electromiograma tibial, el flujo oro-nasal respiratorio que se determina por sensores, los movimientos torácicos y los abdominales que se registran por pletismografía, el registro cardíaco a través del electrocardiograma, la saturación de oxígeno mediante el pulsioxímetro, la posición corporal y el ronquido. En la [Figura 2](#) se ilustran las variables biológicas evaluadas a través de la PSG.

Figura 2: Variables biológicas evaluadas a través de la polisomnografía



Por motivos clínicos y de investigación el registro polisomnográfico (r-PSG) se divide en períodos de 30 segundos (*epoch* o época) durante toda la noche. Cada *epoch* se clasifica en un estadio basándose en su patrón predominante (> 50% de un *epoch*) lo que configura el histograma del sueño y la denominada macroarquitectura del sueño² (Winkelman & Plante, 2010). En la Figura 3 se ilustra un histograma del sueño característico de un adulto sano.

Figura 3: Histograma del sueño



Fuente: Walker, M. P. (2009). The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci*, 1156, 168-197

La primera división entre los distintos estadios del sueño fue llevada a cabo por Rechtschaffen & Kales (1968) y posteriormente fue modificada por la American Academy of Sleep Medicine (AASM) (Iber *et al.*, 2007; Silber *et al.*, 2007).

2.2.2.2.2 La arquitectura del sueño se modifica a lo largo de la vida

La arquitectura del sueño no se mantiene constante a lo largo de la vida (Skeldon *et al.*, 2016). De hecho, la edad, es el factor que de forma más consistente y robusta, modifica la estructura del sueño (Carskadon & Dement, 2011).

El ciclo sueño-vigilia se inicia ya en el feto durante el segundo trimestre del

² se denomina microarquitectura del sueño, no evaluada en el presente trabajo, a las distintas bandas espectrales que componen el registro electroencefalográfico durante el sueño

embarazo. Durante el tercer trimestre de gestación y los primeros meses de vida, el sueño se diferencia en un “sueño activo” y un “sueño tranquilo”, precursores del sueño REM (*Rapid Eye Movement*) y sueño No REM (NREM) respectivamente.

Un niño recién nacido duerme entre 16-18 horas/día, ocupando el sueño REM un 50% del tiempo total de sueño (TST) y siendo el estadio inicial de cada ciclo del sueño. Después de los tres meses de vida, el sueño de los niños empieza a desarrollar las características propias del patrón de sueño adulto: 1. el sueño REM disminuye progresivamente; 2. el sueño NREM inicia cada ciclo del sueño; 3. se produce la diferenciación progresiva de los distintos estadios del sueño NREM y, 4. aparecen los husos del sueño³ y las ondas lentas en el EEG del sueño NREM (Grigg-Damberger *et al.*, 2007).

Durante la infancia se reduce progresivamente el sueño REM (del 50% al 20% - 25%), aumenta el estadio N3 y aumenta el umbral del *arousal* (Davis *et al.*, 2004a). El estadio N3 es denominado también sueño profundo debido al incremento progresivo que se produce del umbral del *arousal* desde el estadio N1 al N3. Los Trastornos del *arousal* acuñados inicialmente por Gastaut & Broughton y agrupados en la actualidad en la categoría de parasomnias NREM se producen característicamente durante el estadio N3 e incluyen los arousales confusos, el sonambulismo y los terrores nocturnos (Winkelman & Plante, 2010). Por estos motivos, los cambios anteriormente descritos son los responsables de la dificultad para despertar a un niño (especialmente durante el inicio del sueño) y del aumento en la prevalencia de los trastornos del sueño relativos al estadio N3 (parasomnias NREM) (Davis *et al.*, 2004b). La AASM recomienda saludable para los niños de entre 6-12 años dormir entre 9-12 horas durante la noche y entre 8-10 horas para los adolescentes (Paruthi *et al.*, 2016).

Durante las fases iniciales de la adolescencia el estadio N3 es máximo aunque disminuye considerablemente durante su transcurso debido, probablemente, a un proceso regulatorio neuronal llamado poda sináptica que conduce a una

³ los husos del sueño son ondas sinusoidales de 10-16 Hz y de una duración entre 0.5-2 segundos

pérdida de densidad neuronal cortical (Feinberg *et al.*, 2006). Se cree que este proceso facilitaría la eliminación de las conexiones neuronales más débiles confiriendo al cerebro una mayor eficiencia y organización. Durante la adolescencia, el TST se reduce y se produce una tendencia hacia la vespertinidad probablemente secundaria a un cambio intrínseco del reloj circadiano. Además, durante la adolescencia inicial, no es infrecuente la ausencia del primer sueño REM que aparece en fases más avanzadas de la adolescencia (Carskadon & Dement, 2011).

La arquitectura del sueño es bastante consistente entre adultos sanos aunque algunos trastornos psiquiátricos (Benca *et al.*, 1992), enfermedades médicas o diversas sustancias farmacológicas o tóxicas (Obermeyer & Benca, 1996) pueden alterar su patrón. En un adulto joven sano el estadio N1 representa el 5% del TST, el estadio N2 el 50% - 60% y el estadio N3 el 20% - 25% mientras que el sueño REM ocupa el restante 20% - 25%. El sueño NREM y el sueño REM se alternan en un patrón temporal relativamente predecible (aproximadamente a intervalos de unos 90-120 minutos) a lo largo de toda la noche. El estadio N3 presenta su pico máximo durante el primer ciclo del sueño reduciéndose pronunciadamente a lo largo de la noche. El primer sueño REM suele aparecer a los 70-100 minutos de iniciarse el sueño y su duración va en aumento a medida que progresa la noche. Los adultos sanos suelen dormir unas 8 horas durante la noche y el sueño suele dividirse en 4 ciclos NREM-REM. Desde la edad adulta temprana hasta la tardía, el estadio N3 disminuye progresivamente del 20% al 3.5% mientras que el sueño REM sólo lo hace ligeramente. Es decir, el sueño REM permanece bastante estable a lo largo de la vida adulta.

Enfermedades médicas, ciertos tratamientos y la presencia de patologías primarias del sueño en el anciano dificultan el estudio de las variaciones biológicas del sueño en esta franja de edad. En los ancianos son frecuentes las dificultades para iniciar y mantener el sueño, los despertares precoces, el sueño diurno y el adelantamiento del inicio del sueño. La elevada variabilidad interpersonal de la estructura del sueño es característica en ancianos (Carskadon & Dement, 2011).

En la [Tabla 4](#) y en la [Figura 4](#) se esquematizan la evolución de la arquitectura del sueño a lo largo de la vida.

Debido a que la arquitectura del sueño se modifica a lo largo de la vida y a que algunos factores pueden modificar su estructura, el estudio polisomnográfico del sueño requiere controlar estas variables.

Tabla 4: Modificación de la arquitectura del sueño a lo largo de la vida

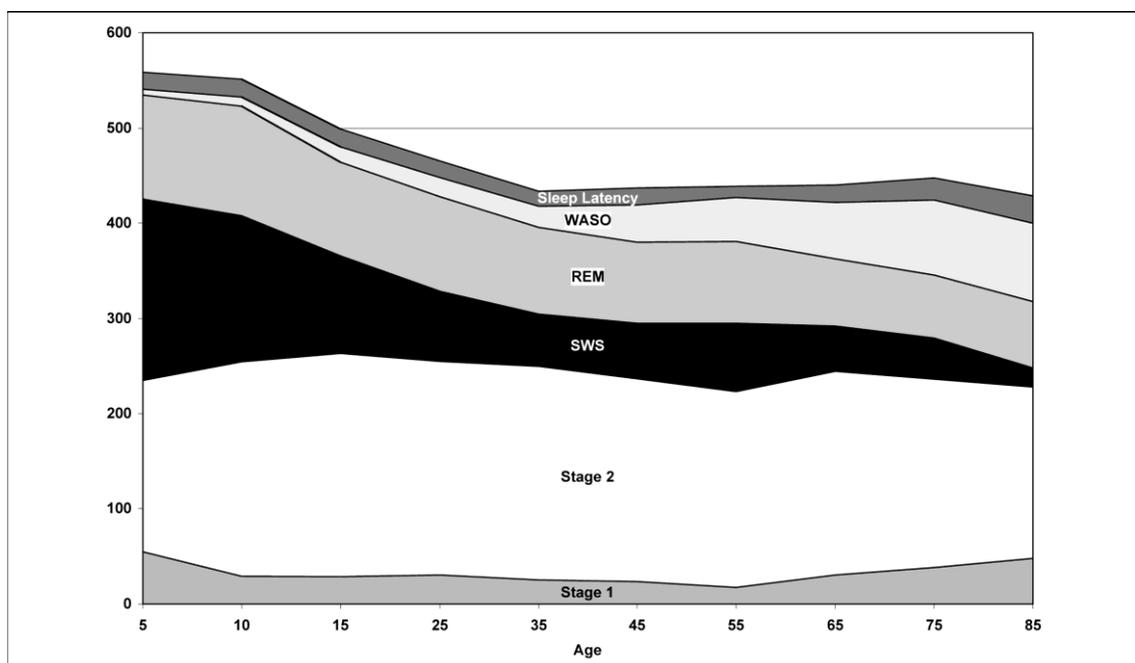




	REM 50% TST en RN			
Ciclo sueño/vigilia (2º trimestre)	↓ progresiva REM NREM inicia el ciclo	↓ N3 ↓ TST	N1: 5% TST N2: 50-60% TST	↓ N3 ± REM
Sueño activo y tranquilo (3er trimestre)	Diferenciación NREM (↑ N3, ↑ <i>arousal</i>) Aparición husos del sueño y ondas lentas en NREM	Vespertinidad	N3: 20-25% TST REM: 20-25% TST	

N1: Estadio 1 del sueño No REM (NREM); N2: Estadio 2 del sueño NREM; N3: Estadio 3 del sueño NREM; REM: *Rapid Eye Movement*; TST: tiempo total de sueño; RN: recién nacido

Figura 4: Evolución del sueño No REM, sueño REM, despertares nocturnos después del primer *epoch* y latencia del sueño a lo largo de la vida



Fuente: Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255-1273

2.2.2.2.3 Características polisomnográficas del sueño No REM y del sueño REM

La actividad eléctrica registrada durante el sueño NREM (o también denominado sueño ortodoxo) muestra una actividad de baja frecuencia. El sueño NREM inicia habitualmente cada ciclo del sueño dividiéndose en tres estadios: N1, N2 y N3 ⁴.

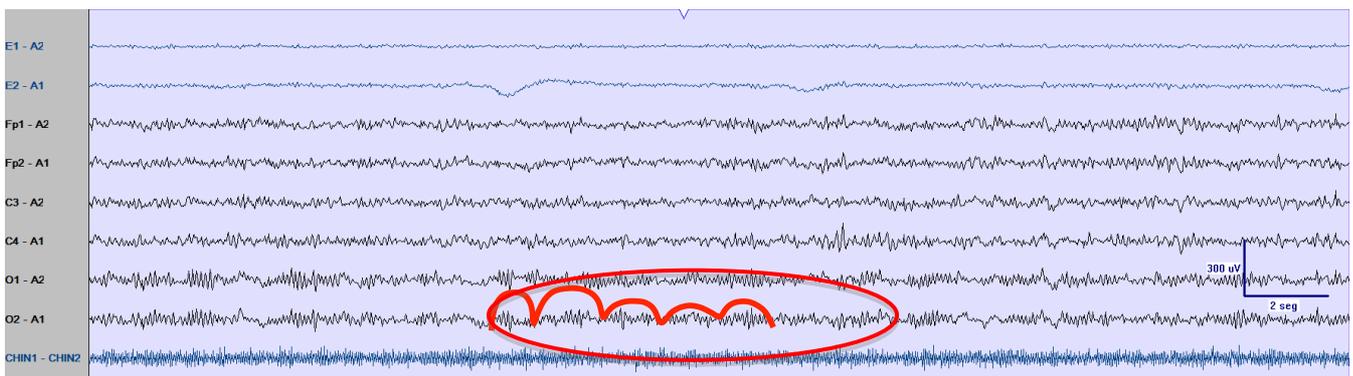
En la clasificación inicial propuesta por los autores Rechtschaffen & Kales (1968) el estadio N3 se subdividía en el estadio 3 (caracterizado por la presencia de ondas lentas en el 20% - 50% de un *epoch*) y el estadio 4 (caracterizado por la presencia de ondas lentas en más del 50% de un *epoch*). No obstante, nunca fue establecida la relevancia biológica de esta subdivisión

⁴ el estadio N3 también recibe el nombre de sueño de ondas lentas (*Slow-Wave Sleep*, SWS) o sueño profundo

motivo por el cual la AASM en el año 2007 decidió reagruparlas en el actual estadio N3 (Iber *et al.*, 2007; Silber *et al.*, 2007).

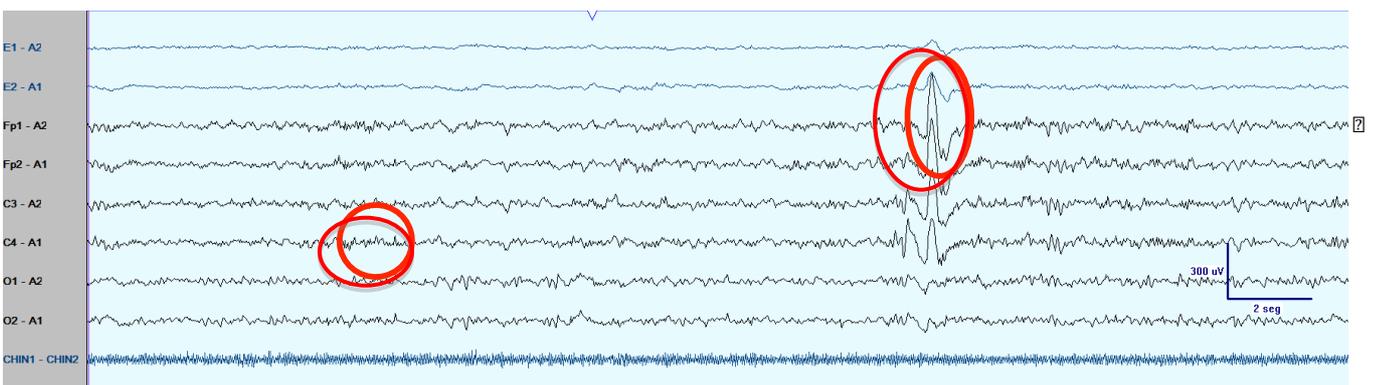
El estadio N3 es más prevalente durante la primera mitad de la noche, mientras que el estadio N2 y el sueño REM lo son durante la segunda mitad. La Figura 5 ilustra el registro EEG característico en vigilia mientras que las Figuras 6 y 7 ilustran los estadios N2 y N3 del sueño respectivamente.

Figura 5: Registro polisomnográfico característico en vigilia



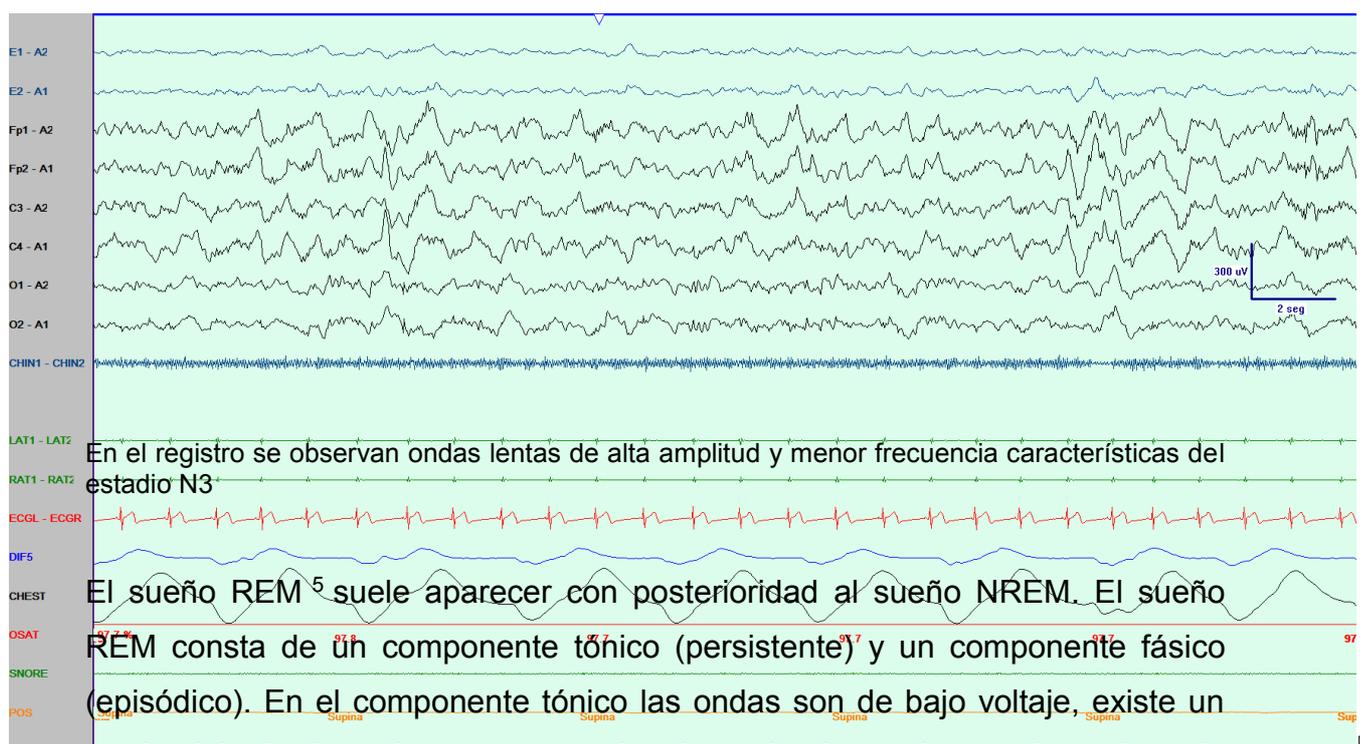
En el registro se observa una diferencia anterioposterior con ondas alfa sinusoidales de mayor amplitud y menor frecuencia en localización occipital (O2)

Figura 6: Registro polisomnográfico característico del estadio N2



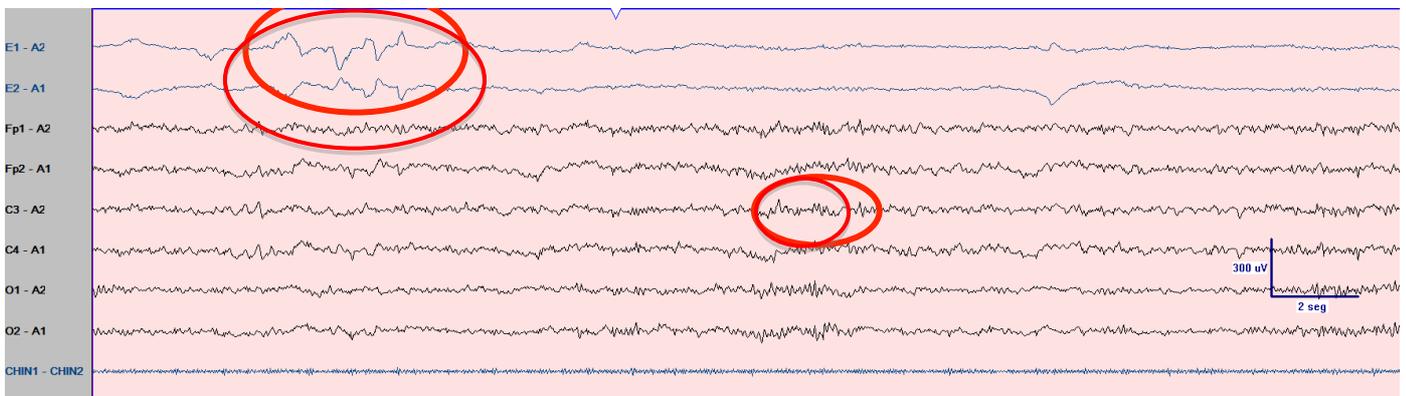
En el registro se observan husos del sueño (C4) y los característicos complejos K (Fp1)

Figura 7: Registro polisomnográfico característico del estadio N3



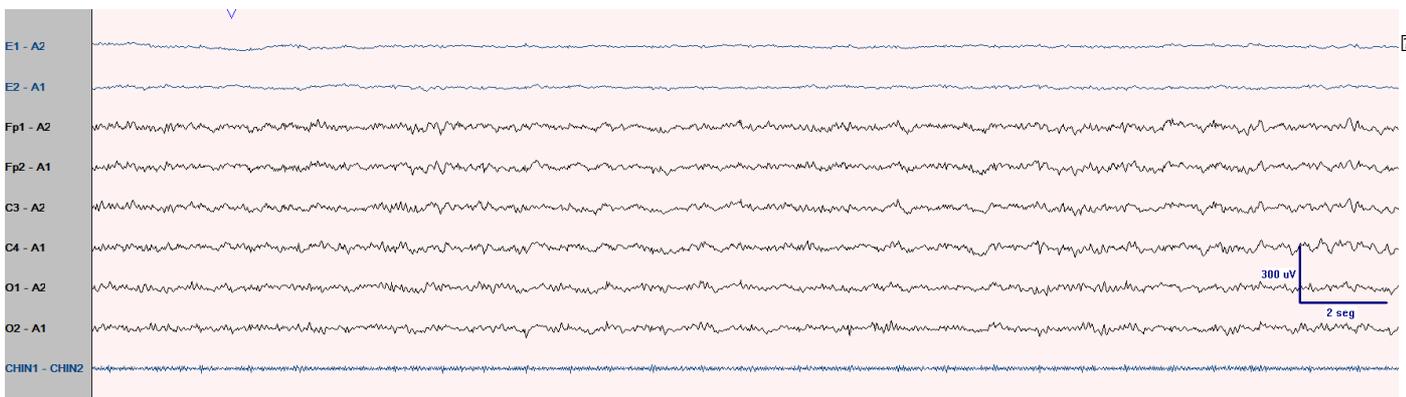
⁵ también llamado Estadio R o sueño paroxístico debido a que la actividad eléctrica registrada en el EEG es parecida a la que se obtiene durante el estado de vigilia

Figura 8: Registro polisomnográfico característico del sueño REM con movimientos oculares



En el registro se observan movimientos oculares (E) y ondas en sierra dentada (C3)

Figura 9: Registro polisomnográfico característico del sueño REM sin movimientos oculares



En el [Apéndice A.5](#) se resumen las características polisomnográficas del sueño No REM y del sueño REM.

2.2.3 El sueño y los trastornos psiquiátricos a estudio

2.2.3.1 El sueño y el Trastorno bipolar ⁶

Las alteraciones del sueño en el trastorno bipolar ya fueron descritas por Kraepelin en el año 1921.

A nivel polisomnográfico, un aumento en la actividad del sueño REM, es decir, la disminución de la latencia a REM y el aumento de la densidad REM, es el resultado más frecuentemente replicado en los estudios del sueño realizados en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar ([Duncan et al., 1979](#); [Eidelman et al., 2010](#); [Ritter et al., 2012](#)). El aumento de la actividad del sueño REM ha sido propuesta como un biomarcador específico de los trastornos afectivos ([Hudson et al., 1988](#)).

2.2.3.1.1 El sueño durante los episodios de manía

El sueño y los episodios de manía han sido relacionados a varios niveles. En primer lugar, la reducción en la necesidad de sueño es un marcador diagnóstico de manía ([APA, 2013](#)) mientras que la privación de sueño puede inducir un episodio de manía. En segundo lugar, se ha descrito la duración del sueño como predictora de la aparición de un episodio de manía y como marcador de respuesta al tratamiento de un episodio de manía.

La reducción en la necesidad de sueño presenta una elevada especificidad para un episodio de manía y es uno de los siete síntomas del criterio B para su diagnóstico ([APA, 2013](#); ver [Apéndice A.1.2](#)). Estudios polisomnográficos corroboran la reducción en la necesidad de sueño durante un episodio de manía ([Hudson et al., 1992](#); [Hudson et al., 1988](#)). El r-PSG, como desarrollaremos más adelante, presenta alteraciones características durante

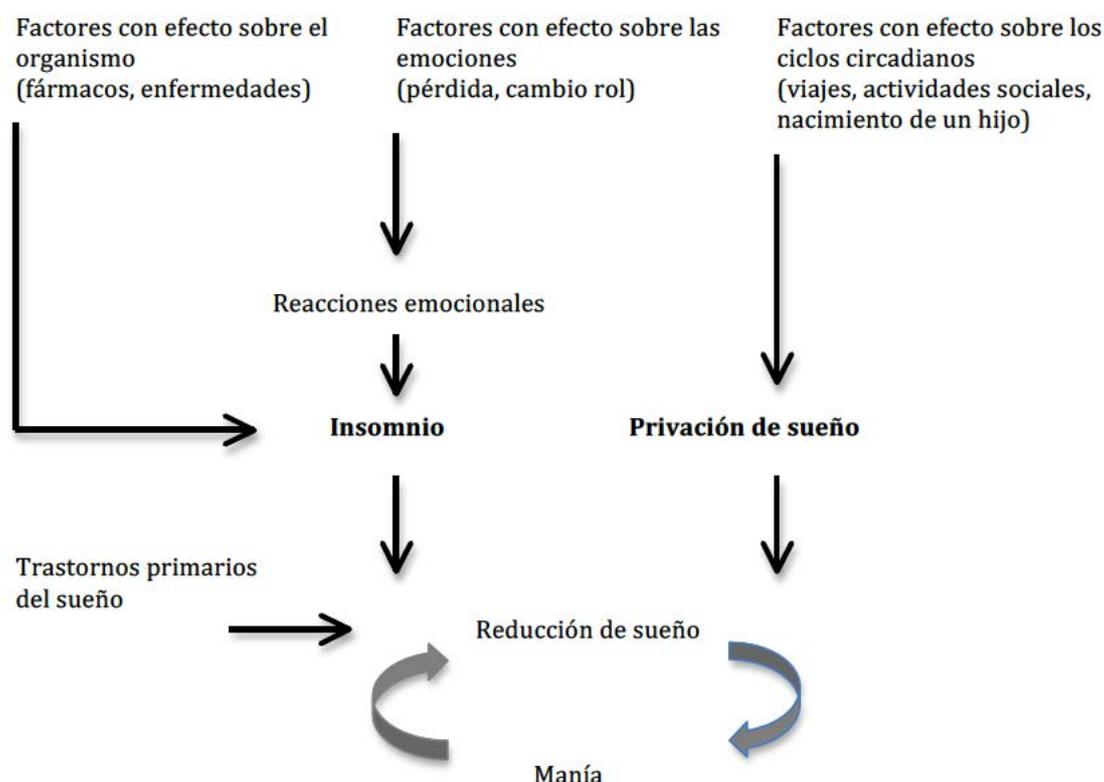
⁶ debido a que existe un mayor número de estudios realizados en población adulta, este apartado se referirá a ella, exceptuando el último punto en el que se expondrán los estudios realizados en población I-J

los episodios de manía. No obstante, existe cierta controversia acerca de si tales alteraciones serían producidas por el episodio de manía *per se*, serían secundarias a otros factores frecuentemente asociados a un episodio de manía (aumento de la actividad física, alteraciones metabólicas o endocrinas) o serían debidas a la privación de sueño.

La privación de sueño como inductora de (hipo)manía es el resultado observado de los estudios realizados a sujetos con diagnóstico de depresión bipolar sometidos a privación de sueño (Colombo *et al.*, 1999; Kasper & Wehr, 1992; Wu & Bunney, 1990). Estudios prospectivos también han reportado la aparición de una pérdida de sueño previamente a los síntomas maníacos (Leibenluft *et al.*, 1996) mientras que un estudio de casos reportó una mejoría de la sintomatología maníaca al incrementar las horas de sueño (Wehr *et al.*, 1998).

Wehr y colaboradores (1987) propusieron la hipótesis de la reducción de sueño como causa principal inmediata en la aparición de un episodio de manía (*final common pathway hypothesis*) (Figura 10).

Figura 10: La reducción de sueño como causa principal inmediata en la aparición de un episodio de manía (*final common pathway*)



Fuente: adaptado de Wehr, T. A., Sack, D. A., & Rosenthal, N. E. (1987). Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry*, 144(2), 201-204

No obstante, testar la hipótesis de Wehr y colaboradores es ciertamente complicado debido a que la reducción de sueño sería a la vez pródromo y causa de manía. También existen casos documentados en los que la reducción de sueño secundaria a un trastorno primario del sueño (SAOS) ha sido considerada la causa de aparición de un episodio de manía (Fleming *et al.*, 1985).

La duración del sueño como predictora de manía ha sido reportada en estudios transversales (Gruber *et al.*, 2009) y longitudinales (Bauer *et al.*, 2008; Houston *et al.*, 2007; Leibenluft *et al.*, 1996; Perlman *et al.*, 2006; Wehr *et al.*, 1982). Parece ser que la duración del sueño tendría un mayor valor predictivo que la hora de acostarse y levantarse para predecir un cambio de ánimo (Bauer *et al.*, 2009). Existen también estudios retrospectivos en los que el registro de las

alteraciones del sueño previas a la aparición de un episodio de manía son frecuentes (Jackson *et al.*, 2003). Este hecho, es de especial relevancia para el diagnóstico y para el tratamiento precoz de un episodio de manía (Perry *et al.*, 1999).

Finalmente, y a falta de una clara evidencia causal que relacione el aumento en la duración del sueño con una mejoría en la sintomatología de un episodio de manía, existen estudios que utilizan el sueño como marcador de respuesta favorable al tratamiento (Nowlin-Finch *et al.*, 1994). Otros estudios también señalan que el aumento de la duración del sueño a través de los ritmos circadianos (es decir, con el uso de melatonina) podría también ser útil en el tratamiento de los síntomas de manía (Bersani *et al.*, 2000).

2.2.3.1.2 El sueño durante los episodios depresivos

Las alteraciones del sueño (Trastorno de insomnio y Trastorno de hipersomnia) constituyen un criterio nuclear de los episodios depresivos bipolares y unipolares (APA, 2013, ver Apéndice A.1.2).

Las alteraciones polisomnográficas en los episodios depresivos, son parecidas independientemente de su naturaleza bipolar o unipolar, aunque no existe un consenso sobre cuáles de éstas alteraciones serían las que mejor definirían un episodio depresivo (Harvey *et al.*, 2008). No obstante, algunos estudios afirman que los despertares precoces, una mayor densidad REM y el Trastorno de hipersomnia podrían ser más prevalentes en la depresión bipolar que en la depresión unipolar (Bauer *et al.*, 2008; Forty *et al.*, 2008; Gruber *et al.*, 2009; Riemann *et al.*, 2002).

Desafortunadamente, aspectos de tipo metodológico, son una limitación frecuente en gran parte de estos estudios.

A pesar de existir suficiente evidencia para poder afirmar que la privación de sueño podría ser un tratamiento rápido y eficaz para los episodios depresivos bipolares (Wirz-Justice & Van den Hoofdakker, 1999), ésta es considerada todavía una práctica o enfoque novedoso, limitándose su uso y desarrollo

(APA, 2013). Parece ser que los episodios depresivos bipolares responderían mejor a la privación de sueño que los unipolares (Barbini *et al.*, 1998; Wu & Bunney, 1990). No obstante, cierto es también, que el efecto antidepresivo asociado a la privación de sueño y, también a la fototerapia, parecen ser de corta duración, siendo necesaria la utilización de otras estrategias antidepresivas para prolongar su efecto (Wirz-Justice *et al.*, 2005).

2.2.3.1.3 El sueño durante la fase interepisódica (“eutimia”)

Las alteraciones del sueño constituyen uno de los síntomas más prevalentes durante la fase interepisódica en el trastorno bipolar.

Algunos de los hallazgos al comparar sujetos con diagnóstico de trastorno bipolar en eutimia con controles sanos incluyen elevadas prevalencias de *arousals*⁷ (Knowles *et al.*, 1986) y un aumento de la densidad REM (Sitaram *et al.*, 1982) en los sujetos con diagnóstico de trastorno bipolar.

En la [Tabla 5](#) se resumen las características de diferentes estudios realizados con PSG en adultos con diagnóstico de trastorno bipolar y en la [Tabla 6](#) se resumen sus resultados.

Los estudios incluidos en la [Tabla 5](#) son mayoritariamente americanos y por lo general, están financiados. El origen más frecuente de la muestra es clínico aunque prácticamente el 50% de los estudios no mencionan su procedencia. Las muestras son pequeñas, de 6 a 28 participantes. El subtipo bipolar I es el más frecuentemente evaluado. El sexo presenta una distribución homogénea entre estudios. Casi la mitad de los estudios no reportan los criterios diagnósticos utilizados ni las herramientas empleadas para establecer el diagnóstico psiquiátrico. La comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos o está presente o es un dato no reportado mientras que sólo tres estudios están realizados sin la utilización de tratamiento psicofarmacológico (en uno de ellos, la muestra era clínica mientras, que en los otros dos, no se especifica el origen

⁷ a nivel fisiológico un mayor *arousal* sería promotor del despertar puesto que el *arousal* es un fenómeno central procedente del sistema activador reticular ascendente, hipotálamo y ganglios basales que se cree involucrado en los procesos del despertar (Winkelman & Plante, 2010)

de la misma). La existencia de un horario preestablecido para la realización de la PSG así como las características y la condición del profesional que recoge los datos no son datos que suelen facilitarse en los estudios. Los criterios utilizados para la realización del estadiaje del sueño son heterogéneos.

Tabla 5: Características de diferentes estudios realizados con polisomnografía en adultos con diagnóstico de trastorno bipolar

Características	Hartmann <i>et al.</i> , 1968	Sitaram <i>et al.</i> , 1982	Knowles <i>et al.</i> , 1986	Hudson <i>et al.</i> , 1988
País	EUA	EUA	Canadá	EUA
\$	SD	Sí	Sí	Sí
Muestra				
%Origen	SD	SD	SD	100.0 in
N	6	14	10	9
%TB-I	100.0	SD	100.0	100.0
Grupos comparados	sin grupo (serie de casos)	14 con trastorno bipolar eutímicos vs. 15 sanos	10 con trastorno bipolar eutímicos vs. 10 sanos	9 manía vs. 18 sanos
%Femenino	66.6	57.1	30.0	55.5
%Caucásico	100.0	SD	SD	SD
Edad media (± DE)	49.3	30.0 ± 6.1	35.5	30.4 ± 9.7
DSM	SD	SD	SD	DSM-III-R
Entrevista diagnóstica	SD	SD	SD	SCID
Comorbilidad	Sí	SD	SD	SD
Tratamiento	Sí (50%)	No	No	No
Evaluación In- lab PSG				
Horario	Sí	SD	SD	SD
Modelo PSG	SD	SD	SD	propio
Número PSG	27	SD	5	2-4
Estadaje	propio	SD	R&K	R&K
Evaladores	1, ciego	SD	SD	1, no ciego

\$: financiación; %Origen: porcentaje del origen de la muestra (in: clínica; out: ambulatoria); N: tamaño muestral; %TB-I: porcentaje de la muestra con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; In-lab PSG: polisomnografía hospitalaria; SD: sin datos; R&K: criterio de estadaje según Rechtschaffen & Kales; SCID: *Structured Clinical Interview for DSM*

Tabla 5: Características de diferentes estudios realizados con polisomnografía en adultos con diagnóstico de trastorno bipolar

continuación

Características	Beauchemin <i>et al.</i> , 1996	Talbot <i>et al.</i> , 2009	Eidelman <i>et al.</i> , 2010
País	Canadá	EUA	EUA
\$	SD	Sí	SD
Muestra			
%Origen	100.0 in	100.0 in	anuncios
N	12	28	22
%TB-I	SD	85.7	86.4
Grupos comparados	12 depresión bipolar vs. 12 depresión unipolar	28 con trastorno bipolar eutímicos vs. 28 sanos	22 con trastorno bipolar eutímicos vs. 22 sanos
%Femenino	66.6	85.7	90.9
%Caucásico	SD	71.4	77.3
Edad media (\pm DE)	35.0	33.5 \pm 10.4	33.9 \pm 10.1
DSM	DSM-IV	DSM-IV-TR	DSM-IV-TR
Entrevista diagnóstica	SD	SCID	SCID
Comorbilidad	SD	SD	Sí
Tratamiento	Sí	Sí	Sí
Evaluación In-lab PSG			
Horario	SD	Sí	Sí
Modelo PSG	SD	Sí	Sí
Número PSG	3	2-4	2
Estadaje	SD	R&K	R&K
Evaluadores	SD	+ 1, ciegos	SD

\$: financiación; %Origen: porcentaje del origen de la muestra (in: clínica); N: tamaño muestral; %TB-I: porcentaje de la muestra con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; In-lab PSG: polisomnografía hospitalaria; SD: sin datos; R&K: criterio de estadaje según Rechtschaffen & Kales; SCID: *Structured Clinical Interview for DSM-IV*

Tabla 6: Resultados polisomnográficos de los estudios realizados en adultos con diagnóstico de trastorno bipolar

Autor, año	Resultados polisomnográficos en adultos con trastorno bipolar
Hartmann <i>et al.</i> , 1968	manía vs. eutimia: ↓ tiempo total de sueño, ↓ duración REM, ↓ %REM depresión vs. eutimia: sin cambios o ligero ↑ tiempo total de sueño, ↑ duración REM, ↑ %REM, ↓ LatREM
Sitaram <i>et al.</i> , 1982	bipolar eutímico vs. sano: ↑ dREM 1 ^{er} episodio REM, ↑ %REM
Knowles <i>et al.</i> , 1986	bipolar eutímico vs. sano: ↑ eficiencia sueño, ↑ latencia sueño, ↑ WASO, ↑ % N1
Hudson <i>et al.</i> , 1988	manía vs. sano: ↓ tiempo total en cama, ↓ tiempo total de sueño, ↓ LatREM, ↑ dREM C- entre tiempo total de sueño y manía C- entre %REM y manía
Beauchemin <i>et al.</i> , 1996	depresión bipolar: C+ entre LatREM y mejoría del ánimo depresión unipolar: C- entre LatREM y mejoría del ánimo
Talbot <i>et al.</i> , 2009	bipolar eutímico vs. sano (inducción ánimo positivo): ↑ latencia sueño, ↑ dREM bipolar eutímico vs. sano (inducción ánimo negativo): ↑ dREM
Eidelman <i>et al.</i> , 2010	bipolar eutímico vs. sano: ↑ tiempo total de sueño, ↑ dREM bipolar eutímico: PSG basal sin correlación con síntomas basales bipolar eutímico: PSG basal vs. síntomas a los 3 meses: C+ entre duración 1 ^{er} REM y manía; C+ entre %SWS y manía; C- entre % N2 y manía; C+ entre dREM y depresión

%REM: porcentaje REM; LatREM: latencia a REM; WASO: *Wake After Sleep Onset*; %N1: porcentaje N1; dREM: densidad REM; %SWS: porcentaje *Slow Wave Sleep*; %N2: porcentaje N2; C- : correlación negativa; C+ : correlación positiva; PSG: polisomnografía

A continuación se resumen los principales puntos expuestos en los apartados 2.2.3.1.1, 2.2.3.1.2 y 2.2.3.1.3:

Evaluación del sueño: El sueño y el Trastorno bipolar en el adulto

Aumento de la actividad del sueño REM (↑ LatREM y ↓ dREM): resultado con más frecuencia replicado

Manía

La duración del sueño como predictora de manía:

- ✍ Manía vs. eutimia: ↑ tiempo total de sueño, REM y %REM
- ✍ Manía vs. sano: ↑ tiempo total de sueño, tiempo total en cama y LatREM. ↓ dREM

La manía presenta una correlación negativa con el tiempo total de sueño y el %REM

Depresión

Depresión vs. eutimia: ↑ LatREM. ↓ REM y %REM

Fase interepisódica

Fase interepisódica vs. sano:

- ✍ Sin correlación entre síntomas y variables polisomnográficas en un estudio
- ✍ En otros estudios: ↓ tiempo total de sueño, eficiencia sueño, latencia del sueño (2 estudios), WASO, % N1, dREM (3 estudios) y %REM

Evaluación del sueño: El sueño y el Trastorno bipolar pediátrico

Depresión

Depresión vs. sano: sin diferencias

Sin especificación del tipo de episodio

TBP vs. control patológico: ↓ duración N2, ↑ eficiencia del sueño, REM y %REM

2.2.3.1.4 El sueño en el Trastorno bipolar pediátrico

La reducción en la necesidad de sueño podría ser un síntoma de elevado valor diagnóstico en el TBP permitiendo diferenciar a los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP, de los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH y de los niños y adolescentes sanos (Geller *et al.*, 2002a; Geller *et al.*, 2002b; Kowatch *et al.*, 2005; Lofthouse *et al.*, 2007) (ver apartado 2.1.2.2). Por este motivo, las alteraciones del sueño han sido propuestas como una herramienta útil para discriminar entre los niños y adolescentes con TBP y los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH (Geller *et al.*, 2002a; Geller *et al.*, 2002b; Meyers & Youngstrom, 2008). Las alteraciones del sueño en niños y adolescentes con diagnóstico de TBP son prácticamente la norma durante los episodios depresivos y los episodios de manía (Bashir *et al.*, 1987; Geller *et al.*, 2004; Lewinsohn *et al.*, 1995) mientras que éstas son muy prevalentes durante los episodios mixtos (Lofthouse *et al.*, 2007). Las alteraciones del sueño en jóvenes con diagnóstico de TBP se han asociado a mayores dificultades en la regulación emocional, mayores dificultades cognitivas, mayor impulsividad, ganancia de peso y un mayor riesgo para un diagnóstico de TUS comórbido (Harvey, 2009). Respecto a las medidas subjetivas del sueño, los cuestionarios realizados a los padres y a sus hijos con diagnóstico de TBP presentan frecuentes discrepancias. Los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP reportan una dificultad en el sueño tres veces mayor que la que reportan sus padres por ellos (Lofthouse *et al.*, 2007). Los estudios del sueño realizados con PSG a niños y adolescentes con diagnóstico de TBP son escasos, presentan diferencias metodológicas y resultados heterogéneos (Mehl *et al.*, 2006; Rao *et al.*, 2002).

En la [Tabla 7](#) se resumen las características de dos estudios realizados con PSG a niños y adolescentes con diagnóstico de TBP y en la [Tabla 8](#) se resumen sus resultados.

Tabla 7: Características de los estudios realizados a niños y adolescentes con diagnóstico de Trastorno bipolar pediátrico según distintos autores

Características	Rao <i>et al.</i> , 2002	Mehl <i>et al.</i> , 2006
País	EUA	EUA
\$	Sí	Sí
Muestra		
%Origen	39.0 in (SD 61.0 restante)	100.0 anuncios
N	28	13
%TBP-I	SD	SD
Grupos comparados	28 depresión (uni/bipolar) vs. 35 sanos basal y 19 depresión unipolar vs. 5 depresión bipolar vs. 20 sanos a los 7 años de seguimiento	13 con trastorno bipolar vs. 13 controles patológicos
%Femenino	64.3	46.1
%Caucásico	SD	61.5
Edad media (\pm DE)	15.4 \pm 1.3	6.7 \pm 0.7
DSM	DSM-III-R	SD
Entrevista diagnóstica	K-SADS-P/E	No (CBCL)
Comorbilidad	Sí	Sí
Tratamiento	No	Sí
Evaluación In-lab PSG		
Horario	SD	Sí
Modelo PSG	SD	Sí
Número PSG	2	1
Estadaje	R&K	R&K
Evaladores	SD/ciegos a la PSG basal a los 7 años	SD

\$: financiación; %Origen: porcentaje del origen de la muestra (in: clínica); N: tamaño muestral; %TBP-I: porcentaje de la muestra con diagnóstico de Trastorno bipolar pediátrico tipo I; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; In-lab PSG: polisomnografía hospitalaria; SD: sin datos; R&K: criterio de estadaje según Rechtschaffen & Kales; K-SADS-P/E: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present/Epidemiological*; CBCL: *Child Behavior Checklist*

Tabla 8: Resultados polisomnográficos de los estudios realizados a niños y adolescentes con diagnóstico de Trastorno bipolar pediátrico

Evaluación del sueño: El sueño y el Trastorno bipolar en el adulto

Aumento de la actividad del sueño REM (↑ LatREM y - dREM): resultado con más frecuencia replicado

Autor, año	Resultados polisomnográficos en niños y adolescentes con diagnóstico de Trastorno bipolar pediátrico
	Manía depresión (uni/bipolar) vs. sano basal: sin diferencias
Raa et al., 2000	La duración del sueño como predictora de manía unipolar vs. bipolar a los 7 años: ↓ %N1, ↓ LatREM, ↑ dREM, ↑ duración REM unipolar vs. eutimia; tiempo total de sueño, REM y %REM unipolar vs. sanos a los 7 años: ↑ dREM
Mehl et al., 2006	Manía vs. sano: tiempo total de sueño, tiempo total en cama y LatREM, dREM bipolar vs. control patológico: ↓ eficiencia sueño, ↓ duración REM, ↓ %REM, ↑ N3
	La manía presenta una correlación negativa con el tiempo total de sueño y el %REM

LatREM: latencia a REM; dREM: densidad REM; %REM: porcentaje REM; C- : correlación negativa; %N1: porcentaje N1.
 Depresión vs. eutimia: LatREM, - REM y %REM

Fase interepisódica

A Fase interepisódica vs. sano: Sin correlación entre síntomas y variables polisomnográficas en un estudio
 2.2.3.1.4: En otros estudios: - tiempo total de sueño, eficiencia sueño, latencia del sueño (2 estudios), WASO, % N1, dREM (3 estudios) y %REM

Evaluación del sueño: El sueño y el Trastorno bipolar pediátrico

Depresión

Depresión vs. sano: sin diferencias

Sin especificación del tipo de episodio

TBP vs. control patológico: - duración N3, ↑ eficiencia del sueño, REM y %REM

Evaluación del sueño: El sueño y el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Estudios del sueño realizados con medidas subjetivas y objetivas en niños con TDAH presentan resultados con frecuencia inconsistentes

Un mayor cambio de estadios y una menor eficiencia del sueño son las diferencias polisomnográficas con más frecuencia reportadas en niños TDAH respecto a los sanos

2.2.3.2 El sueño y el Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

Actualmente se desconoce si el sueño podría o no desempeñar un papel relevante en la fisiopatología del TDDEA.

Las alteraciones del sueño fueron excluidas del TDDEA como uno de sus criterios diagnósticos (ver Apéndice A.2).

En el momento en el que se redacta el presente trabajo se desconoce de la existencia de ningún estudio polisomnográfico realizado a niños y adolescentes con diagnóstico de TDDEA.

2.2.3.3 El sueño y el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Las alteraciones del sueño no son un criterio diagnóstico del TDAH (ver Apéndice A.3.1) aunque en la práctica clínica habitual las alteraciones del sueño en los niños con diagnóstico de TDAH son una queja frecuente de sus padres (Corkum *et al.*, 1998; Gau *et al.*, 2007; Schneider *et al.*, 2016; Sung *et al.*, 2008). Las alteraciones del sueño pueden producir o empeorar la inatención, la irritabilidad, la impulsividad y la hiperactividad (Lecendreux *et al.*, 2000; Mindell & Owens, 2003). Además, las alteraciones del sueño en niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH empeoran su funcionamiento y las relaciones intrafamiliares (Sung *et al.*, 2008).

Las quejas del sueño reportadas por los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH se creen de tipo multifactorial (Mindell & Owens, 2003). De este modo, las dificultades en el sueño de los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH podrían deberse a la frecuente comorbilidad psiquiátrica asociada, a los propios tratamientos administrados en el TDAH (aunque con resultados heterogéneos y poco concluyentes, ver Apéndice A.7), a trastornos primarios del sueño asociados (Síndrome de las piernas inquietas y Movimiento periódico de las piernas, SAOS y trastornos del ritmo circadiano) (Cortese *et al.*, 2005; Chervin *et al.*, 2002; Golan *et al.*, 2004; Van der Heijden *et al.*, 2005) o al propio

TDAH. Los trastornos psiquiátricos comórbidos con el TDAH que más frecuentemente producen alteraciones del sueño son el TND, el TDM, el Trastorno de ansiedad generalizada (Alfano *et al.*, 2007), el TBP, el Síndrome de Gilles de la Tourette (Kirov *et al.*, 2007) o el TUS (Zhabenko *et al.*, 2016). En el TND es característica una conducta oposicionista del niño o del adolescente hacia la orden parental de irse a la cama, existiendo una resistencia hacia la misma y retrasando la hora de acostarse (Mindell & Owens, 2003). En el TDM las alteraciones subjetivas del sueño como son las dificultades para quedarse dormido, los despertares nocturnos y la somnolencia diurna han sido reportadas (Ryan *et al.*, 1987). Los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP podrían presentar una menor eficiencia del sueño, un mayor número de despertares nocturnos, una menor duración del sueño REM, una mayor duración del estadio 3, mayores dificultades para iniciar el sueño, una mayor inquietud psicomotriz durante el sueño, y un mayor número de pesadillas y de cefaleas matutinas que los controles patológicos (Mehl *et al.*, 2006). No obstante, debemos tener en cuenta que la muestra con diagnóstico de TBP seleccionada en el estudio es atípica. Por lo tanto, debemos ser cautos en la interpretación de sus resultados (Tabla 7).

El efecto del propio TDAH sobre el sueño ha sido valorado en estudios que utilizan tanto medidas subjetivas como objetivas del sueño. Desafortunadamente, los resultados obtenidos de los estudios que utilizan ambos tipos de medidas son inconsistentes, especialmente, y de forma paradójica, entre los que utilizan las medidas objetivas del sueño (Cohen-Zion & Ancoli-Israel, 2004). En una revisión sistemática realizada por un grupo de expertos (Cortese *et al.*, 2006) con el objetivo de llegar a un consenso acerca de las características del sueño en niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH, concluyeron que los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH presentaban mayor somnolencia diurna, un mayor índice de apnea-hipopnea, una mayor inquietud psicomotriz durante el sueño, y una misma estructura del sueño que los controles sanos. Los estudios seleccionados para la realización de esta revisión fueron aquellos que evaluaron y diagnosticaron de forma rigurosa el TDAH y que seleccionaron muestras libres de tratamiento psicofarmacológico y de comorbilidad (con la excepción del TND por su

elevada comorbilidad con el TDAH). El mismo grupo de expertos, utilizando los mismos criterios de selección referidos anteriormente, publicaron 3 años más tarde una nueva revisión sobre el sueño en los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH (Cortese *et al.*, 2009). En esta ocasión, concluyeron que los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH presentan una mayor resistencia a la hora de irse a la cama, mayores dificultades en el inicio del sueño, mayor número de despertares nocturnos y mayor dificultad a la hora de levantarse por la mañana, mayor somnolencia diurna y mayor prevalencia de trastornos respiratorios del sueño al compararse con los controles sanos. Con respecto a los estudios realizados mediante PSG, concluyeron que los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH presentan un mayor porcentaje en los cambios de estadios del sueño y una menor eficiencia de sueño respecto a los controles sanos, sin presentar otras diferencias estadísticamente significativas en las restantes variables polisomnográficas. Es decir, probablemente los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH presenten un sueño más fragmentado que los controles sanos. Los resultados de ambas revisiones (Cortese *et al.*, 2006; Cortese *et al.*, 2009) coincidieron en encontrar perfiles polisomnográficos parecidos entre los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH y los controles sanos y en la no afectación del sueño REM de los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH.

En la [Tabla 9](#) se resumen las características de diferentes estudios realizados con PSG a niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH y en la [Tabla 10](#) se resumen sus resultados.

Los estudios incluidos en la [Tabla 9](#) están ampliamente representados por distintos países y, por lo general, están financiados (dos de ellos por la industria). El origen de las muestras es heterogeneo aunque el 37.5% de los estudios no refieren su procedencia. Las muestras son mayores que las de los estudios de sujetos con trastorno bipolar siendo de 15 participantes la de menor tamaño y de 100 la de mayor. El TDAH con presentación combinada es el subtipo más frecuentemente evaluado en los estudios. El sexo femenino está infrarepresentado respecto al masculino. Las entrevistas diagnósticas para establecer el diagnóstico psiquiátrico son heterogéneas. El 50% de los estudios

presentan participantes con comorbilidad y la mayoría de estudios utilizan muestras libres de tratamiento psicofarmacológico durante la realización de la PSG. La existencia de un horario preestablecido en la realización de la PSG así como las características y la condición del profesional que recoge los datos con frecuencia no son reportados. Los criterios utilizados para la realización del estadiaje son los recomendados por R&K o la AASM. La mayoría de estudios están realizados a partir de una única PSG.

Tabla 9: Características de los estudios realizados a niños y adolescentes con diagnóstico de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad según distintos autores

Características	O'Brien <i>et al.</i> , 2003	Kirov <i>et al.</i> , 2004	Gruber <i>et al.</i> , 2009	Silvestri <i>et al.</i> , 2009
País	EUA	Alemania	Canadá	Italia
\$	SD	Sí	Sí	SD
Muestra				
%Origen	47.0 cs y 53.0 out	SD	100.0 escuelas	SD
N	100	17	15	55
%TDAHc	SD	100.0	80.0	72.7
Grupos comparados	47 TDAH cs vs. 53 TDAH out vs. 49 sanos	17 TDAH vs. 17 sanos	15 TDAH vs. 23 sanos	55 TDAH vs. 20 sanos
%Femenino	26.0 out y 42.0 cs	0.0	33.3	14.5
%Caucásico	SD	SD	SD	SD
Edad media (± DE)	8.0 ± 1.6 cs y 6.6 ± 0.4 out	11.2 ± 2.0	9.0 ± 1.4	9.0 ± 2.7
DSM	SD	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV
Entrevista diagnóstica	No	SD	DISC-IV	K-SADS
Comorbilidad	No en TDAH cs	Sí	No	Sí
Tratamiento	Sí	No	No	SD
Evaluación In-lab PSG			Domiciliaria	
Horario	No	No	SD	SD
Modelo PSG	Sí	Sí	Sí	Sí
Número PSG	1	2	1	1
Estadaje	SD	K&R	AASM	AASM
Evalúadores	SD	SD	1, no ciego	2, SD ciego

\$: financiación; %Origen: porcentaje del origen de la muestra (out: ambulatoria; cs: clínica del sueño); N: tamaño muestral; %TDAHc: porcentaje de la muestra con diagnóstico de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad con presentación combinada; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; In-lab PSG: polisomnografía hospitalaria; SD: sin datos; R&K: criterio de estadaje según Rechtschaffen & Kales; DISC-IV: *Diagnostic Interview Schedule for Children*; K-SADS: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*; AASM: *American Academy of Sleep Medicine*

Tabla 9: Características de los estudios realizados a niños y adolescentes con diagnóstico de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad según distintos autores: *continuación*

Características	Prihodova <i>et al.</i> , 2010	Choi <i>et al.</i> , 2010	Wiebe <i>et al.</i> , 2013	Akinci <i>et al.</i> , 2015	Virring <i>et al.</i> , 2016
País	República Checa	Corea del Sur	Canadá	Turquía	Dinamarca
\$	Sí	Sí (Industria)	Sí	Sí	Sí (Industria)
Muestra					
%Origen	100.0 out	100.0 out	SD (0.0 in)	SD	100.0 out
N	31	27	20	28	76
%TDAHc	87.0	66.7	20.0	75.0	SD
Grupos comparados	31 TDAH vs. 26 sanos	27 TDAH vs. 26 sanos	20 TDAH vs. 46 sanos	28 TDAH vs. 15 sanos	76 TDAH vs. 25 sanos
%Femenino	16.1	11.1	35.0	28.6	26.0
%Caucásico	100.0	SD	75.0	SD	SD
Edad media (\pm DE)	9.3 \pm 1.7	9.0 \pm 2.1	9.2 \pm 1.6	10	9.6 \pm 1.8
DSM	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV
Entrevista diagnóstica	CPRS	K-SADS-PL	DISC-IV	K-SADS	DAWBA
Comorbilidad	SD	No	No	No	Sí
Tratamiento	No	No	No	No	No
Evaluación In-lab PSG			Domiciliaria		Domiciliaria
Horario	Sí	SD	No	SD	No
Modelo PSG	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Número PSG	2	1	1	1	1
Estadaje	R&K	R&K	R&K	AASM	AASM
Evaluadores	SD	SD	SD	2, SD ciego	1, SD ciego

\$: financiación; %Origen: porcentaje del origen de la muestra (in: clínica; out: ambulatoria); N: tamaño muestral; %TDAHc: porcentaje de la muestra con diagnóstico de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad con presentación combinada; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; In-lab PSG: polisomnografía hospitalaria; SD: sin datos; R&K: criterio de estadaje según Rechtschaffen & Kales; CPRS: *Children's Psychiatric Rating Scale*; DISC-IV: *Diagnostic Interview Schedule for Children*; K-SADS: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*; K-SADS-PL: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version*; DAWBA: *Development and Well-Being Assessment*; AASM: *American Academy of Sleep Medicine*

Tabla 10: Resultados polisomnográficos de los estudios realizados a niños y adolescentes con diagnóstico de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Autor, año	Resultados polisomnográficos en niños y adolescentes con diagnóstico de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
O'Brien et al., 2003	(TDAH cs y TDAH out) vs. sanos: ↑ LatREM, ↓ %REM
Kipic et al., 2004	TDAH vs. sanos: ↑ tiempo total en cama, ↑ ciclos
Martín et al., 2009	TDAH vs. sanos: ↓ tiempo total de sueño, ↓ duración REM, ↓ %REM
Silvestri et al., 2009	TDAH vs. sanos: ↑ %N2, ↑ %N3, ↑ LatREM, ↓ eficiencia del sueño, ↓ tiempo total de sueño, ↓ %REM
Prihodova et al., 2010	TDAH vs. sanos: sin diferencias
Choi et al., 2013	TDAH vs. sanos: sin diferencias
Depresión et al., 2013	Depresión vs. eutimia: - LatREM, - REM y %REM
Depresión et al., 2013	TDAH vs. sanos: sin diferencias
Kim et al., 2015	TDAH vs. sanos: ↑ %REM
Virring et al., 2016	Sin correlación entre síntomas y variables polisomnográficas en un estudio. En otros estudios: - tiempo total de sueño, eficiencia sueño, latencia del sueño (2 estudios), WASO, % N1, dREM (3 estudios) y %REM

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (cs: muestra procedente de una clínica del sueño; out: muestra ambulatoria). REM: Rapid Eye Movement, %REM: porcentaje REM; %N1: porcentaje N1; %N2: porcentaje N2; %N3: porcentaje N3; LatREM: latencia a REM

Depresión

Depresión vs. sano: sin diferencias

Asociación de los principales puntos expuestos en el apartado 2.2.3.3:

Evaluación del sueño: El sueño y el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Estudios del sueño realizados con medidas subjetivas y objetivas en niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH presentan resultados con frecuencia inconsistentes. Un mayor cambio de estadios y una menor eficiencia del sueño son las diferencias polisomnográficas con más frecuencia reportadas en niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH respecto a los sanos.

2.3 Interrogantes generados

Los estudios realizados a través de PSG en el trastorno bipolar son escasos y, todavía lo son más, los realizados en muestras pediátricas. Así mismo, los estudios presentan diferencias metodológicas y sus resultados son heterogéneos. Debido al escaso número de estudios polisomnográficos realizados en niños y adolescentes con diagnóstico de TBP y a la inexistencia de estudios realizados en jóvenes con diagnóstico de TBP en fase interepisódica reclutados ambulatoriamente, los interrogantes del trabajo se generan a partir de los resultados obtenidos de los estudios realizados en muestras de adultos con diagnóstico de trastorno bipolar en fase interepisódica. Por este mismo motivo, los estudios presentados en el presente trabajo, tienen un carácter exploratorio y, sus hipótesis, generadas a partir de los resultados obtenidos en los estudios realizados en participantes adultos con diagnóstico de trastorno bipolar. A pesar de la mencionada limitación, en el presente trabajo, intentaremos resolver algunas de las siguientes cuestiones:

- En los estudios realizados a partir de muestras de adultos con diagnóstico de trastorno bipolar en fase interepisódica existen hallazgos específicamente asociados al sueño REM. En el presente trabajo, averiguaremos si el aumento en la actividad del sueño REM, el hallazgo más frecuentemente observado en población adulta con diagnóstico de trastorno bipolar, se presenta también durante la edad pediátrica. El hallazgo de una modificación de la actividad REM durante la edad pediátrica, aportaría mayor evidencia acerca de la conceptualización de alguna de las variables polisomnográficas REM como biomarcador rasgo del trastorno bipolar.

¿Existirán diferencias en las variables polisomnográficas del sueño REM entre el grupo bipolar y los otros grupos a estudio?

- El TBP presenta una elevada comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos que podrían afectar la estructura del sueño. El TDAH es la comorbilidad que con más frecuencia se asocia con el TBP. En el

presente trabajo, un grupo TDAH controla el posible efecto que este trastorno pueda ejercer sobre la estructura del sueño.

¿Presentarán los grupos TDAH y sano un distinto patrón polisomnográfico? Y si así fuera,

¿Serán estas diferencias las mismas observadas entre los grupos bipolar y sano o, por el contrario, el grupo bipolar presentará diferencias respecto al grupo sano no compartidas con las del grupo TDAH?

- La realización de una entrevista clínica y la administración de escalas de medida de los síntomas afectivos y ansiosos en las 6 horas previas a la realización de la PSG nos permitirá determinar la fase interepisódica del participante por un lado, y cuantificar su sintomatología afectiva y ansiosa por el otro. Esta cuantificación de los síntomas psiquiátricos nos permitirá evaluar con mayor precisión la existencia o no de una asociación entre las variables psicopatológicas y las polisomnográficas.

¿Presentarán los síntomas depresivos, maníacos y ansiosos alguna relación con las variables polisomnográficas?

- El TBP y el TDDEA fueron relacionados a nivel clínico y neurobiológico.

¿Presentarán ambos trastornos diferencias en la estructura del sueño?

¿Podrá la polisomnografía, a través de su registro electroencefalográfico, diferenciar trastornos en ocasiones clínicamente tan parecidos como el TBP, el TDDEA y el TDAH?

- El tratamiento psicofarmacológico puede alterar la estructura del sueño. No obstante, es difícil obtener una muestra ambulatoria de niños y adolescentes con diagnóstico de TBP libre de tratamiento psicofarmacológico. Por este motivo, realizaremos una revisión sistemática sobre el efecto de distintos psicofármacos sobre la estructura del sueño en los trastornos psiquiátricos.

¿Modifican los psicofármacos la estructura del sueño en niños y adolescentes con diagnóstico de TBP? Y si así fuera,

¿Qué psicofármacos tienen la capacidad de modificar la estructura del sueño?

¿Qué variables polisomnográficas son las más sensibles a los efectos farmacológicos?

¿En qué sentido son modificadas dichas variables? ¿Son estas variables potenciadas o inhibidas por los distintos psicofármacos?

3 Objetivos e hipótesis

3.1 Objetivos e hipótesis generales

Los objetivos e hipótesis del presente trabajo, tal como se ha mencionado anteriormente, tienen un carácter exploratorio debido a la escasez de estudios del sueño realizados a través de PSG a niños y adolescentes con diagnóstico de TBP. Este trabajo pretende estudiar el comportamiento de la PSG como herramienta diagnóstica en el TBP y con este objetivo se ha dividido en dos partes.

En una primera parte (Estudio I) la PSG se realiza a un grupo de niños y adolescentes con diagnóstico de TBP en fase interepisódica y a otro grupo de niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH y sin patología psiquiátrica con el objetivo de valorar si existen diferencias en la estructura del sueño entre los grupos a estudio.

En una segunda parte (Estudio II) la estructura del sueño de los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP es comparada con la de los niños y adolescentes con diagnóstico de TDDEA con el objetivo de evaluar si la PSG es una herramienta capaz de diferenciar ambos trastornos.

Nuestra primera hipótesis general es que la PSG es una herramienta capaz de diferenciar a los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP de los sujetos sin patología psiquiátrica al presentar distintas estructuras del sueño.

Nuestra segunda hipótesis general es que la PSG permite diferenciar a los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP de los niños y adolescentes con diagnóstico de TDDEA al tratarse de dos entidades clínicas distintas con distintas estructuras del sueño.

El tratamiento psicofarmacológico administrado a los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP y a los niños y adolescentes con diagnóstico de TDDEA puede influir sobre las variables polisomnográficas obtenidas a través de la PSG. No obstante, es difícil reclutar una muestra ambulatoria de niños y adolescentes con diagnóstico de TBP o con diagnóstico de TDDEA libre de tratamiento psicofarmacológico. Por este motivo, hemos realizado una revisión

sistemática sobre el efecto de los distintos psicofármacos sobre la estructura del sueño en niños y adolescentes con diagnóstico de TBP y otros trastornos psiquiátricos. El objetivo principal de la revisión es el de aportar la evidencia disponible sobre este campo.

3.2 Objetivos por estudios

3.2.1 Objetivos Estudio I

- Realizar un estudio polisomnográfico a niños y adolescentes con diagnóstico de TBP en fase interepisódica.
- Comparar las variables polisomnográficas obtenidas en el grupo bipolar con las obtenidas en el grupo sin patología psiquiátrica.
- Comparar las variables polisomnográficas obtenidas en el grupo bipolar con las obtenidas en el grupo TDAH.
- Comparar las variables polisomnográficas obtenidas en el grupo TDAH con las obtenidas en el grupo sin patología psiquiátrica.
- Estudiar la relación entre las variables polisomnográficas y los síntomas afectivos (depresivos y maníacos) y ansiosos en el grupo bipolar.

3.2.2 Objetivos Estudio II

- Realizar un estudio polisomnográfico a niños y adolescentes con diagnóstico de TDDEA.
- Comparar las variables polisomnográficas obtenidas en el grupo TDDEA con las obtenidas en el grupo bipolar.
- Comparar las variables polisomnográficas obtenidas en el grupo TDDEA con las obtenidas en el grupo TDAH sin comorbilidad.
- Comparar las variables polisomnográficas obtenidas en el grupo TDAH sin comorbilidad con las obtenidas en el grupo bipolar.

3.3 Hipótesis iniciales⁸

3.3.1 Hipótesis Estudio I

- Debido a que es el resultado más frecuentemente replicado en adultos con diagnóstico de trastorno bipolar, esperamos encontrar una mayor latencia del sueño y una mayor actividad REM (mayor densidad REM y menor latencia a REM) en niños y adolescentes con diagnóstico de TBP respecto a los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.
- Así mismo, los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP con mayor severidad de síntomas maníacos presentan un menor tiempo total de sueño y un menor tiempo total en cama que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.
- Basándonos en que parece que los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH no presentan diferencias en las variables polisomnográficas del sueño REM respecto a los niños y adolescentes sanos, también esperamos encontrar que los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP presentan una mayor actividad REM que los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH. No generaremos hipótesis alguna respecto al comportamiento de la latencia del sueño entre los grupos bipolar y TDAH debido a la heterogeneidad en sus resultados entre estudios. No obstante, exploraremos los valores de la latencia del sueño en ambos grupos.
- Algunos estudios del sueño realizados con PSG a niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH no reportan diferencias significativas en la estructura del sueño de este grupo al ser comparado con el de niños y adolescentes sanos. No obstante, una revisión de expertos concluyó que los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH sin comorbilidad y sin tratamiento psicofarmacológico durante la realización de la PSG, presentaban una menor eficiencia del sueño que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica (Cortese *et al.*, 2009). Contrastaremos el resultado de esta revisión con los resultados

⁸ Las hipótesis de trabajo formuladas en términos de hipótesis nula se presentan en el [Apéndice A.1](#)

obtenidos en el Estudio I. No obstante, debemos tener en cuenta que el grupo TDAH del Estudio I presenta comorbilidad psiquiátrica y el tratamiento psicofarmacológico no fue interrumpido para la realización de la PSG.

No generaremos hipótesis alguna respecto a la relación de la sintomatología ansiosa con las variables polisomnográficas en niños y adolescentes con diagnóstico de TBP debido a la falta de estudios. No obstante, exploraremos su relación.

- Las hipótesis generadas sobre la relación existente entre las variables afectivas y las polisomnográficas en el grupo bipolar incluyen que los síntomas maníacos y depresivos se relacionan con el sueño REM.

3.3.2 Hipótesis Estudio II

- Los niños y adolescentes con diagnóstico de TDDEA presentan un patrón polisomnográfico distinto al de los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP al tratarse de dos entidades clínicas diferenciadas.
- Los niños y adolescentes con diagnóstico de TDDEA presentan un patrón polisomnográfico distinto al de los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH sin comorbilidad psiquiátrica debido a que el primero es considerado un trastorno de naturaleza afectiva mientras que el segundo es un trastorno del neurodesarrollo y, por lo tanto, esperamos encontrar estructuras del sueño distintas entre ambos trastornos.
- Los niños y adolescentes con diagnóstico de TBP presentan un patrón polisomnográfico distinto al de los niños y adolescentes con TDAH sin comorbilidad psiquiátrica. A pesar de que la comparación entre el grupo TBP y TDAH se realiza también en el Estudio I, en el Estudio II se realiza de nuevo dicha comparación debido a que el grupo TDAH en el Estudio II está libre de comorbilidad.

4 Métodos. Procedimientos

Tal y como ya hemos referido en el apartado de objetivos e hipótesis, para evaluar el comportamiento de la PSG como herramienta diagnóstica en el TBP realizamos dos estudios, uno en el que comparamos al grupo bipolar con un grupo TDAH y un grupo sin patología psiquiátrica (Estudio I) y otro en el que comparamos el mismo grupo bipolar con un grupo TDAH sin comorbilidad (TDAH_{sc}) y un grupo TDDEA (Estudio II).

Para exponer más comprensiblemente ambos estudios, primero desarrollaremos su procedimiento común y posteriormente la parte más específica para cada uno de ellos.

4.1 Procedimiento común para ambos estudios⁹

El trabajo se centra en la evaluación y comparación de la estructura del sueño evaluada a través de una única PSG hospitalaria realizada a 5 grupos de niños y adolescentes: un grupo bipolar, un grupo TDDEA, dos grupos TDAH (un grupo con y otro grupo sin comorbilidad psiquiátrica, grupos TDAH y TDAH_{sc} respectivamente) y un último grupo sin patología psiquiátrica. Seis horas antes a la realización de la PSG se realizó una evaluación psicopatológica a todos los participantes con el objetivo de poder evaluar que el participante no se encontrara en un episodio maníaco ni depresivo en el momento de la realización de la prueba. Es decir, se evaluó que el participante se encontrara en fase interepisódica. Así mismo, las escalas de manía, depresión y ansiedad fueron administradas con el objetivo de poder evaluar de forma más precisa la relación entre síntomas psiquiátricos y variables polisomnográficas.

Ambos estudios son de tipo transversal, observacional, y realizados a partir de una muestra ambulatoria.

La selección de la muestra se llevó a cabo mediante un procedimiento no aleatorio de conveniencia para los niños y adolescentes que se vincularon a los Centros de Salud Mental Infanto-Juvenil (CSMIJ's) del Institut de

⁹ excepto para el grupo sin patología psiquiátrica del Estudio I

Neuropsiquiatría i Addiccions (INAD) durante dos años (desde septiembre del 2013 hasta septiembre del 2015).

A continuación exponemos el procedimiento común para ambos estudios (Figura 11).

4.1.1 Recogida de los datos de los participantes (*procedimiento*)

El trabajo fue valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica CEIC-Parc de Salut Mar.

4.1.1.1 Primera entrevista (*reclutamiento de la muestra*)

A todos los participantes del estudio se les realizó una primera entrevista clínica psiquiátrica inicial. En el momento de la primera entrevista, el cuestionario CBCL (*Child Behavior Checklist*) de Achenback & Edelbrock (1983) y los cuestionarios de evaluación de TDAH (*Conners, 1989*), por protocolo de los CSMIJ's del INAD, ya estaban debidamente cumplimentados y corregidos. Así mismo, a muchos de ellos ya se les había realizado una evaluación neuropsicológica. A los niños y adolescentes con sospecha clínica o diagnóstico activo de TBP, TDAH, TDDEA o a aquellos jóvenes con cualquier diagnóstico psiquiátrico y antecedentes familiares de primer grado de diagnóstico de trastorno bipolar, se les presentó y explicó detalladamente el protocolo del estudio. Cuando los padres/tutores legales y el niño/adolescente aceptaban participar en el estudio, se les solicitó firmar el consentimiento informado para su incorporación en el mismo. La escala de alteraciones del sueño en la Infancia de Bruni, versión modificada (*Sleep disturbance Scale for Children, SDSC*) para la valoración de los trastornos primarios del sueño fue administrada conjuntamente a padres/tutores legales y a los jóvenes durante la primera entrevista. Se consideró administrar la SDSC durante la primera entrevista debido a que la posible presencia de un trastorno primario del sueño identificado a través de la SDSC se consideró un criterio de exclusión para la participación en el estudio. El razonamiento para esta decisión se basó en la posible modificación de la estructura del sueño por parte de algunos trastornos

primarios del sueño. Así mismo, durante la primera entrevista, se registraron los antecedentes del neurodesarrollo, médicos y psiquiátricos personales y familiares (*Family history screen*, FHS) del participante, así como los antecedentes socio-biográficos y la historia farmacológica/tóxica. Un consumo activo de sustancias tóxicas, pero no de psicofármacos, fue considerado también un criterio de exclusión para la participación en el estudio debido al posible efecto de estas sustancias sobre la estructura del sueño. Se realizó una cuantificación de tóxicos en orina, siendo negativa en todos los casos. El tratamiento psicofarmacológico, a pesar de ser considerado un factor con potencial efecto sobre la estructura del sueño, no se consideró criterio de exclusión debido a la dificultad para el reclutamiento de un grupo de niños y adolescentes con diagnósticos de TBP o TDDEA sin tratamiento psicofarmacológico. Durante la primera entrevista, también se recabaron los datos socio-económicos (Índice de *Hollingshead*, IH) y el rendimiento escolar de los participantes. El rendimiento escolar fue operativizado considerándose como bueno (ningún suspenso), medio (de 1 a 3 suspensos) o malo (4 o más suspensos). El razonamiento para considerar un rendimiento escolar como medio presentar 1-3 suspensos fue el de no penalizar a aquellos niños y adolescentes con trastornos del aprendizaje que suelen presentar mayores dificultades en las asignaturas de lengua (en nuestro medio, suelen constituirse en 3 las asignaturas de lengua: catalán, castellano e inglés).

4.1.1.2 Segunda entrevista (*evaluación neuropsicológica*)

Como anteriormente hemos mencionado, la mayoría de niños y adolescentes que participaron en el estudio ya habían sido evaluados neuropsicológicamente en el momento de la primera entrevista. No obstante, en aquellos casos en los que dicha evaluación no hubiera sido realizada, ésta se llevó a cabo durante la segunda entrevista. El razonamiento para esta decisión fue que los niños y adolescentes con Trastorno del desarrollo intelectual se consideraron excluidos del estudio por considerarse que podrían presentar mayores dificultades para la comprensión de las escalas administradas y para la colaboración necesaria durante la realización de la PSG. Para la evaluación neuropsicológica se administró la *Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition* (WISC-IV)

a los niños y adolescentes menores de 16 años y la *Wechsler Intelligence Scale for Adults* (WAIS III) a los adolescentes mayores de 16 años.

4.1.1.3 Tercera entrevista (*evaluación psicopatológica categorial*)

La entrevista diagnóstica psiquiátrica semi-estructurada *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version* (K-SADS-PL) para la confirmación diagnóstica y detección de posibles comorbilidades psiquiátricas se llevó a cabo durante la tercera entrevista. La administración de la K-SADS-PL se realizó, tal como se recomienda, primero a los padres/tutores legales y posteriormente a los niños/adolescentes (no obstante, en el caso de aquellos participantes menores de 12 años, la fuente de información más fiable fue considerada la facilitada por los padres/tutores legales).

4.1.1.4 Cuarta entrevista (*evaluación psicopatológica dimensional*)

El mismo día de la realización de la PSG, los participantes fueron citados telefónicamente al CSMIJ Sant Martí para la realización de una entrevista clínica psiquiátrica y la evaluación de la sintomatología afectiva y ansiosa. Se administraron las escalas *Children's Depression Inventory* (CDI), *Child Mania Rating Scale-Parent version* (CMRS-P) y *Children's Manifest Anxiety Scale Revised* (CMAS-R) para la determinación de la severidad de la sintomatología depresiva, maníaca y ansiosa respectivamente. Los padres/tutores legales cumplimentaron la escala CMRS-P mientras que los niños y adolescentes cumplimentaron las escalas CDI y CMAS-R. Las escalas se administraron en el CSMIJ Sant Martí para poder resolver, con los padres/tutores legales o los niños/adolescentes, cuando fuera preciso, las dudas que pudieran surgir durante su realización.

4.1.1.5 Realización de la vídeo-polisomnografía nocturna (*evaluación objetiva del sueño*)

Todos los participantes fueron citados por correspondencia a su domicilio para la realización de la PSG, siempre a las 09:30 PM en el vestíbulo del Hospital del Mar donde un técnico les esperaba para acompañarles y acomodarles en la Unitat del Son. La PSG fue realizada en habitación de hospital, en condiciones de oscuridad, silencio y temperatura ambiental regulada. El registro se iniciaba a las 10:00 PM y finalizaba a las 06:00 AM del día siguiente (8 horas consecutivas de duración).

4.1.2 Recogida de los datos de los participantes (*evaluación psicopatológica categorial*)

La *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version* (Kaufman *et al.*, 1997) es una entrevista semi-estructurada que permite generar diagnósticos psiquiátricos según los criterios DSM-IV, facilita escalas de discapacidad específicas para cada diagnóstico y divide los síntomas encuestados a lo largo de una entrevista que incluye material suplementario para cinco diagnósticos. La consistencia interna de la prueba es alta (0.9-1.0). La fiabilidad test-retest es excelente (0.8-1.0) para los diagnósticos presentes y/o de por vida de TDM, TBP, Trastorno de ansiedad generalizada, TC y TND. La fiabilidad test-retest es buena (0.6-0.7) para los diagnósticos actuales de Trastorno por estrés post-traumático y TDAH.

4.1.3 Recogida de los datos de los participantes (*evaluación psicopatológica dimensional*)

La *Children's Depression Inventory* fue diseñada para la evaluación de la sintomatología depresiva en niños y adolescentes (Kovacs & Beck, 1977; Kovacs, 1992). Puede ser aplicada a población general como herramienta de *screening* para sintomatología depresiva o a población clínica como elemento inicial de diagnóstico. La escala es autoaplicada a niños y adolescentes de entre 7 y 15 años aunque también se considera que puede ser cumplimentada

por los padres siendo, la primera opción, la preferible. La duración estimada de la prueba oscila entre los 10-25 minutos. La escala contiene 27 ítems, con 3 enunciados cada uno, que recogen la intensidad o frecuencia de la presencia del síntoma en el niño y en el adolescente. El contenido de los 27 ítems de la escala CDI cubren la mayor parte de los criterios diagnósticos para el diagnóstico de TDM en niños y adolescentes. Los datos obtenidos a partir de las respuestas de los 27 ítems de la escala CDI, aportan información sobre el grado de severidad de la sintomatología depresiva del niño y del adolescente. El valor numérico de cada ítem de la escala CDI se obtiene después de puntuar con “0”, “1”, o “2” la respuesta facilitada por el niño o el adolescente. Una puntuación “0” corresponde a la intensidad o frecuencia de aparición más baja, “1” corresponde a la intensidad o frecuencia intermedia y “2” corresponde a la intensidad o frecuencia de aparición más alta para el ítem evaluado. Para la obtención de la puntuación total de la escala CDI debe procederse al sumatorio de todas las puntuaciones obtenidas para cada uno de los ítem de la escala. La puntuación de corte más utilizada para considerar una puntuación como patológica es de 19 puntos. Los resultados se presentan en percentiles y desviaciones típicas “z” y “T” para 3 rangos de edad (7-8 años, 9-10 años y 11-15 años). En general, la puntuación que alcanza el percentil 90, es indicativa de sintomatología depresiva y, las puntuaciones que alcanzan el percentil 96, se consideran indicativas de sintomatología depresiva severa. En las tablas de baremos se diferencian las 3 posibles clasificaciones que pueden establecerse: sin síntomas depresivos, con síntomas depresivos leves y con síntomas depresivos severos. La adaptación española de la escala CDI fue realizada por [Victoria del Barrio y colaboradores \(1999\)](#).

La *Child Mania Rating Scale-Parent version* es una escala de evaluación de la sintomatología maníaca cumplimentada por los padres ([Pavuluri et al., 2006](#)). Fue la primera escala de cumplimentación parental específica para la evaluación de la manía en niños y adolescentes. Incluye 21 ítems que reflejan los criterios DSM-IV para un episodio de manía en niños y adolescentes. Cada ítem se responde en función de su frecuencia (“nunca/raras veces”, “algunas veces”, “a menudo” o “muy a menudo” puntuándose “0”, “1”, “2”, o “3” respectivamente). La duración estimada de la prueba oscila entre los 10-15

minutos. La consistencia interna de la escala y su fiabilidad test re-test sugieren que la escala CMRS-P es un instrumento fiable y válido. Se considera un instrumento útil para discriminar entre los diagnósticos de TBP y TDAH (Pavuluri *et al.*, 2006). La versión adaptada al catalán, con permiso de la autora, fue llevada a cabo por Marina Bonfill i Santiago Batlle, 2009 (no publicado).

La *Children's Manifest Anxiety Scale Revised* o escala de ansiedad manifiesta en niños-revisada (Reynolds & Richmond, 1978) es una escala que inicialmente fue realizada para su administración en adultos (Taylor, 1951). Está dirigida a niños y adolescentes de entre 7-19 años. Es una escala autoaplicada compuesta por 37 ítems con dos posibles respuestas dicotómicas de "sí" o "no" con puntuaciones de "1" o "0" respectivamente. De los 37 ítems que constituyen la escala, 28 valoran sintomatología ansiosa mientras que 9 valoran el grado de sinceridad del niño/adolescente que la cumplimenta. La escala está constituida por cinco subescalas: ansiedad total, ansiedad fisiológica, inquietud/hipersensibilidad, preocupaciones sociales/concentración y la subescala denominada "mentiras". La subescala ansiedad fisiológica se asocia a manifestaciones fisiológicas de la ansiedad tales como son las dificultades del sueño o la presencia de náuseas y fatiga y está compuesta por los ítems 1, 5, 9, 13, 17, 19, 21, 25, 29 y 33. La subescala inquietud/hipersensibilidad pretende capturar preocupaciones generales y temores y está compuesta por los ítems 2, 6, 7, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34 y 37. La subescala preocupaciones sociales/concentración se asocia a pensamientos distractores, miedos de naturaleza social y a las interferencias atencionales que éstos puedan producir y está compuesta por los ítems 3, 11, 15, 23, 27, 31 y 35. Finalmente, la subescala llamada "mentiras", evalúa las conductas socialmente aceptadas y el grado de sinceridad y está compuesta por los ítems 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32 y 36.

4.1.4 Recogida de los datos de los participantes (*evaluación neuropsicológica*)

La valoración neuropsicológica se llevó a cabo a través de la *Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition* a menores de 16 años y a través de la *Wechsler Intelligence Scale for Adults* a mayores de 16 años.

La WISC-IV es un instrumento clínico de aplicación individual para la evaluación de la capacidad intelectual de niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 6 años y 0 meses y los 16 años y 11 meses. Es una versión actualizada de las anteriores escalas de Wechsler (WISC, WISC-R y WISC-III) con varios tests e índices que suministran información sobre el funcionamiento intelectual en ciertos campos específicos como son la comprensión verbal, el razonamiento perceptivo, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento. Ofrece también una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual general del niño (CI total). La duración estimada de la prueba es de unos 110 minutos aproximadamente. Los baremos se realizan mediante tipificación con una muestra representativa de la población I-J española compuesta por 1,590 niños y adolescentes procedentes de diversas regiones del territorio. La adaptación española fue realizada por [Sara Corral y colaboradores \(2005\)](#).

La WAIS-III es también un instrumento clínico de aplicación individual para la evaluación de la capacidad intelectual de adolescentes y adultos con edades comprendidas entre los 16 y hasta los 94 años. Es una versión actualizada de las anteriores escalas de Wechsler (WAIS y WAIS-R) que actualmente ya dispone de una nueva versión (WAIS-IV). La WAIS-III está también constituida por tests e índices que suministran información sobre el funcionamiento intelectual en ciertos campos específicos como son la comprensión verbal, el razonamiento perceptivo, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento. Ofrece también una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual general del adolescente o del adulto (CI total). La duración estimada de la prueba es de unos 120 minutos aproximadamente. Los baremos se realizan mediante tipificación con una muestra representativa de la población adolescente y adulta española compuesta por 1,369 sujetos

procedentes de diversas regiones del territorio. La adaptación española fue realizada por [Nicolás Seisdedos y colaboradores \(1999\)](#).

4.1.5 Recogida de los datos de los participantes *(otras herramientas utilizadas en el estudio)*

La obtención de los antecedentes familiares psiquiátricos se realizó a través de la *Family History Screen* ([Weissman et al., 2000](#)). La FHS es una herramienta útil para recabar información acerca de los antecedentes familiares psiquiátricos. Recoge información acerca de 15 trastornos psiquiátricos y los intentos de suicidio a partir del sujeto evaluado y/o a partir de sus familiares de primer grado. Cada una de las preguntas es planteada una única vez para el conjunto de los sujetos que conforman la unidad familiar. La duración estimada de la prueba es de unos 5-20 minutos, en función del tamaño de la unidad familiar y de las patologías psiquiátricas existentes en ella.

Los datos socio-económicos fueron recabados a través del índice de Hollingshead ([Hollingshead, 1975](#)). El IH es una escala que obtiene información acerca del nivel socio-económico familiar a través de dos factores, el factor ocupacional y el factor educacional de los padres. La escala también tiene en cuenta el lugar y las características del emplazamiento residencial. El IH establece 7 categorías distintas, tanto para la profesión como para el nivel de estudios de los padres. Los resultados se obtienen de la combinación de ambos factores obteniéndose como resultado final la posición que ocupa el sujeto dentro de la estructura social. Hollingshead dividió la estructura social en 5 niveles siendo el nivel "I" el más bajo y el "V" el más alto ("II" medio-bajo, "III" medio y "IV" medio-alto).

4.1.6 Recogida de los datos de los participantes *(evaluación del sueño)*

4.1.6.1 Obtención de las medidas subjetivas del sueño *(SDSC)*

La *Sleep Disturbance Scale for Children* ([Bruni et al., 1996](#)) es una escala de 26 ítems tipo *Likert* a la que los padres responden en función de la frecuencia de aparición del ítem en sus hijos. Los autores de la escala la diseñaron para

que los diferentes ítems sirvieran para explorar la existencia de 7 categorías (trastornos del inicio y del mantenimiento del sueño, Síndrome de las piernas inquietas/ Síndrome movimiento periódico de las extremidades/ dolores de crecimiento, trastornos respiratorios del sueño, trastornos del *arousal*, alteraciones del tránsito vigilia-sueño, trastornos relacionados con somnolencia excesiva e hiperhidrosis del sueño) que representan los trastornos del sueño más prevalentes en niños y adolescentes. La escala fue diseñada para ser autoaplicada por los padres/tutores legales acerca del sueño de sus hijos. No obstante, en el presente estudio se decidió que fuera el clínico quien la administrara y que no sólo los padres, sino también los niños y adolescentes, fueran quienes facilitaran las respuestas. La racionalización para actuar de este modo fue, en primer lugar, asegurar una correcta comprensión a las preguntas planteadas y, en segundo lugar, porque los adolescentes, más que los padres, parecen aportar una información más fiable acerca de su propio sueño. Durante la administración de la escala SDSC, los padres (y en nuestro caso, el niño o el adolescente también) responden en función de la frecuencia del ítem, pudiendo escoger entre 5 opciones distintas. La escala otorga 1 punto a la opción “nunca”, 2 puntos a la opción “ocasionalmente” (1-2 veces/mes), 3 puntos a la opción “algunas veces” (1-2 veces/semana), 4 puntos a la opción “a menudo” (3-5 veces/semana) y 5 puntos a la opción “siempre” (a diario). La escala también obtiene información acerca de las horas de sueño puntuadas con 1 punto si el niño o el adolescente duerme entre 9-11 horas, con 2 puntos si duerme entre 8-9 horas, con 3 puntos si duerme entre 7-8 horas, con 4 puntos si duerme entre 5-7 horas y, finalmente, con 5 puntos si duerme menos de 5 horas. La escala SDSC también recoge los minutos necesarios para que el niño o el adolescente inicie el sueño puntuándose con 1 punto cuando tarda menos de 15 minutos, con 2 puntos cuando tarda entre 15 y 30 minutos, con 3 puntos cuando tarda entre 30 y 45 minutos, con 4 puntos cuando tarda entre 45 y 60 minutos y con 5 puntos cuando tarda más de 60 minutos. Unas mayores puntuaciones obtenidas en la escala reflejan un mayor riesgo para la existencia de trastornos agudos del sueño. Existe una puntuación total de la escala y una puntuación específica para cada una de las 7 categorías evaluadas. El punto de corte propuesto por Bruni y colaboradores es de 39 puntos. El punto de corte de 39 puntos corresponde al cuartil más alto del grupo control,

obteniéndose así, una sensibilidad de 0.9 y una especificidad de 0.7. Si el niño o adolescente supera el punto de corte debe sospecharse de la presencia de alguno de los trastornos primarios del sueño. Cuando la puntuación de corte es superada, deben analizarse individualmente las puntuaciones para cada categoría. Cada una de las categorías está provista de un punto de corte individual que si es rebasado debe sospecharse de un trastorno primario del sueño para esa categoría. La escala SDSC, fue inicialmente diseñada para el cribado de los trastornos primarios del sueño y para ofrecer una medida de los trastornos primarios del sueño adecuada tanto para la clínica como para la investigación. La escala fue validada para edades comprendidas entre los 6-15 años. La duración estimada de la prueba autoaplicada oscila entre 10-15 minutos. La consistencia interna de la prueba es de 0.7-0.8, la fiabilidad test-retest es de 0.7 y la especificidad de 0.9.

4.1.6.2 Obtención de las medidas objetivas del sueño (*evaluación con vídeo-polisomnografía nocturna*)

El modelo de aparato de vídeo-polisomnografía nocturna utilizado fue un *Natus SleepWorks 6.3.0* (©1998-2008 *Xitek by Natus*. Oakville, Canadá). Los parámetros registrados y el material utilizado fueron: 1. registro electroencefalográfico (EEG) con electrodos de superficie de cucharilla colocados según el Sistema Internacional 10/20 en las localizaciones Fp1, Fp2, C3, C4, Cz, T3, T4, O1 y O2, con referencia a electrodo mastoideo contralateral; 2. registro de electrooculograma con electrodos de superficie adhesivos colocados a 1 centímetro por debajo del canto orbitario externo izquierdo y a 1 centímetro por encima del canto orbitario externo derecho, con referencia a electrodo mastoideo contralateral; 3. registro de electromiografía de mentón con 2 electrodos de superficie adhesivos colocados a 2 centímetros por debajo del borde mandibular a 2 centímetros a la izquierda y a la derecha de la línea media, con referencia a electrodo colocado a 1 centímetro sobre la línea media del borde mandibular; 4. electromiograma de tibial anterior izquierdo y derecho, con electrodos de superficie adhesivos colocados sobre el vientre muscular y con referencia en cresta tibial; 5. parámetros de flujo aéreo registrados por cánula de presión nasal, sensor térmico oro-nasal y sensor de

ronquido; 6. esfuerzo respiratorio valorado a través de pletismografía con bandas torácica y abdominal; 7. saturación de oxígeno registrada por pulsioximetría determinada en el dedo índice izquierdo; 8. sensor de posición corporal; 9. electrocardiograma en derivación I; y 10. registro de audio y vídeo en modo nocturno a través de infrarrojos.

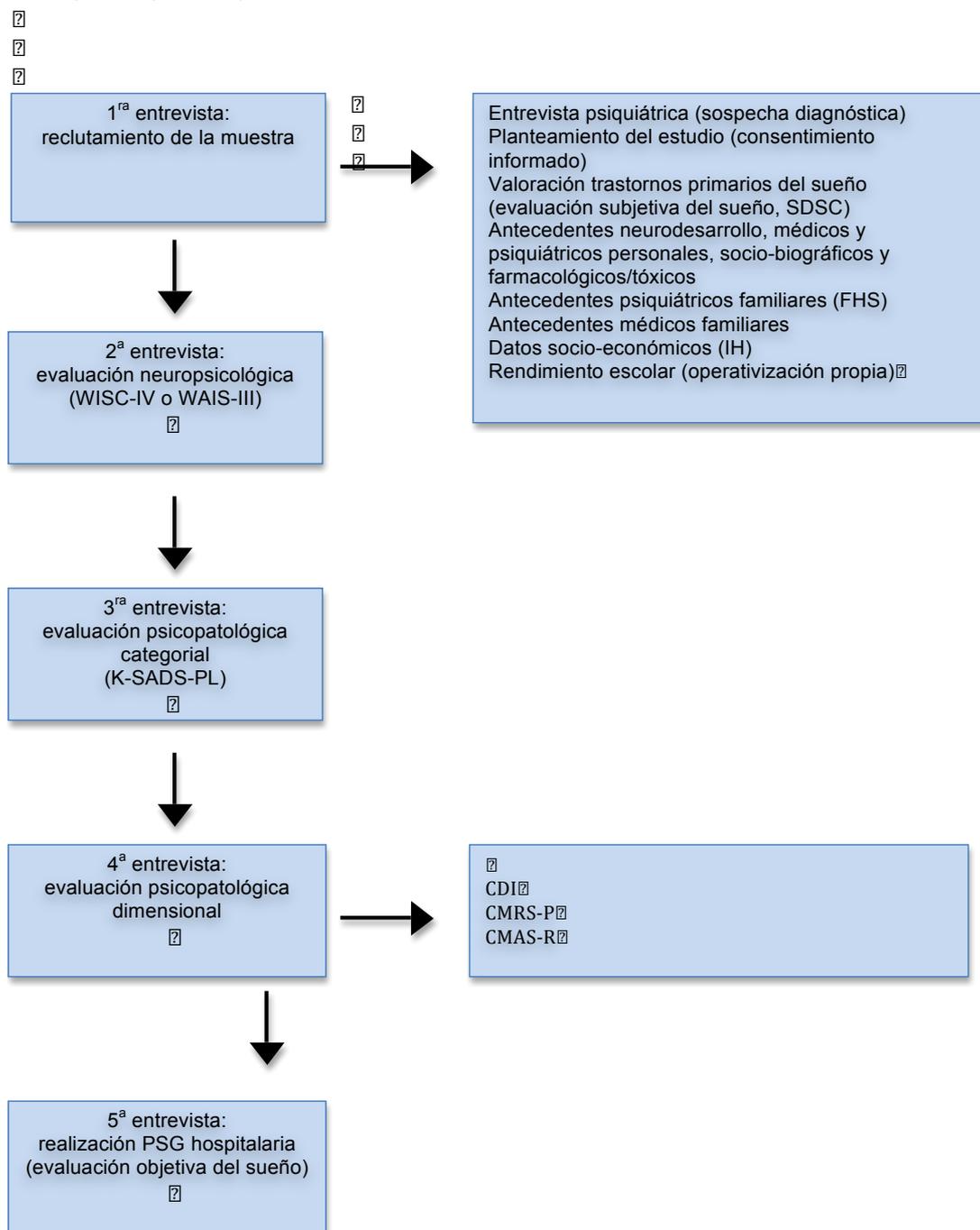
El r-PSG fue estadiado manualmente según los criterios de la AASM (2007) valorando *epochs* (o épocas) de 30 segundos de registro polisomnográfico. Las variables polisomnográficas recogidas durante la realización de la prueba del sueño fueron: 1. tiempo de reloj de apagado de luces; 2. tiempo de reloj de encendido de luces; 3. tiempo total de sueño en minutos (TST); 4. tiempo total en cama (TBT) o período de grabación total (desde el apagado hasta el encendido de luces) en minutos; 5. latencia del sueño (SLat) en minutos (tiempo desde el apagado de luces hasta la primera época de sueño); 6. latencia a REM (LatREM) en minutos (desde la primera época de sueño hasta la primera época de REM); 7. eficiencia del sueño (%SEfic) (porcentaje (TST/TBT) x 100); 8. tiempo en minutos y porcentajes del tiempo total de sueño de los estadios N1, N2, N3 y REM; 9. número o episodios de sueño REM (epiREM); 10. densidad REM (dREM) calculada como el ratio entre movimientos oculares rápidos presentes/ausentes considerando mini-épocas de 5 segundos en fase REM (Werth *et al.*, 1996); y 11. cantidad de despertares nocturnos durante el registro después del primer *epoch* en minutos (*Wake After Sleep Onset*, WASO) (TBT - SLat).

En la [Tabla 11](#) se resumen y presentan las variables polisomnográficas evaluadas en el trabajo.

Tabla 11: Variables polisomnográficas evaluadas en el trabajo

Variable Polisomnográfica	Definición
Tiempo de reloj de apagado de luces	Momento en el que se apagan las luces
Tiempo de reloj de encendido de luces	Momento en el que se encienden las luces
Tiempo total de sueño (<i>Total Sleep Time</i> , TST, min)	Cantidad de sueño durante el registro
Período de grabación total o Tiempo total en cama (<i>Total Bed Time</i> , TBT, min)	Desde el apagado hasta el encendido de luces
Latencia del sueño (<i>Sleep (onset) Latency</i> , SLat, en min)	Desde el apagado de luces hasta el inicio de cualquiera de los estadios del sueño (o primer <i>epoch</i> del sueño)
Latencia a REM (<i>REM Latency</i> , LatREM, min)	Desde el primer <i>epoch</i> del sueño al primer <i>epoch</i> de REM
Eficiencia del sueño (<i>Sleep Efficiency</i> , SEfic, %)	Proporción del TST respecto al tiempo en cama: $(TST/TBT) \times 100$
Estadios N1, N2, N3 y REM (min; %)	Tiempo en minutos y porcentaje de TST de los estadios N1, N2, N3 y REM
Número o episodios de sueño REM (epiREM)	Número de episodios de sueño REM durante el TST
Densidad REM (<i>REM Density</i> , dREM, %)	Ratio entre movimientos oculares rápidos, presentes/ausentes, considerando mini-épocas de 5 segundos durante el sueño REM
<i>Wake After Sleep Onset</i> (WASO, min)	Cantidad de despertares nocturnos durante el registro después del primer <i>epoch</i> : $(TBT - SLat)$

Figura 11: Procedimiento común para ambos estudios (Recogida de los datos de los participantes)



SDSC: *Sleep Disturbance Scale for Children*; FHS: *Family History Screen*; IH: índice de Hollingshead; WISC-IV: *Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition*; WAIS-III: *Wechsler Intelligence Scale for Adults*; K-SADS-PL: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version*; PSG: polisomnografía; CDI: *Children's Depression Inventory*; CMRS-P: *Child Mania Rating Scale -Parent version*; CMAS-R: *Children's Manifest Anxiety Scale Revised*

4.2 Procedimientos específicos para el Estudio I

4.2.1 Diseño del Estudio I

El Estudio I es un estudio de tipo transversal realizado con PSG hospitalaria a niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad con los diagnósticos de TBP-I, TBP-II, TBP-NE, o TDAH según los criterios del manual DSM-5 (APA, 2013). Las PSG's obtenidas de los grupos clínicos fueron comparadas con PSG's realizadas a niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.

4.2.2 Muestra del Estudio I

La muestra del Estudio I está constituida por un total de 52 participantes (30.8% de sexo femenino y una edad media de 12.6 años), incluyendo 13 participantes con diagnóstico de TDAH (que representan el 25.0% de la muestra; 15.4% de sexo femenino y una edad media de 11.2 años), 13 con diagnóstico de TBP (que representan el 25.0% de la muestra; TBP-I = 7, TBP-II = 5 y TBP-NE = 1; 46.1% de sexo femenino y una edad media de 13.9 años) y 26 PSG's realizadas a controles sanos (que representan el 50.0% de la muestra; 30.8% de sexo femenino y una edad media de 12.6 años). No se consideró aparear por edad y sexo el grupo bipolar con el grupo TDAH debido a que la muestra bipolar resultante podría ser poco representativa (Geller *et al.*, 2002b). El 92.3% de los participantes del grupo TDAH pertenecían al subtipo con presentación combinada mientras que sólo un participante pertenecía al subtipo con presentación predominante hiperactiva/impulsiva. El grupo TDAH, como en el estudio de Geller y colaboradores (Geller *et al.*, 2002b), fue utilizado como grupo control patológico debido a la elevada comorbilidad del TBP con el TDAH (ver apartado 2.1.2.4). La mayoría de los participantes de los grupos clínicos (92.3% del grupo TDAH y 100.0% del grupo TBP) estaba siguiendo algún tipo de tratamiento psicofarmacológico en el momento de la realización de la PSG. En el grupo TBP había 11 participantes que estaban realizando tratamiento con dos o más psicofármacos mientras que los 2 restantes tomaban un único psicofármaco. Los psicofármacos administrados en el grupo TBP fueron: metilfenidato (1 sujeto), atomoxetina (2), antidepresivos (1

fluoxetina, 1 citalopram, 2 sertralina y 1 venlafaxina), antipsicóticos (4 risperidona, 6 aripiprazol, 2 paliperidona y 3 quetiapina), litio (5) y valproato (5). En el grupo TDAH había 3 sujetos que estaban realizando tratamiento con dos psicofármacos, sólo un sujeto no tomaba ningún psicofármaco mientras que el resto recibía tratamiento con un único psicofármaco. Los psicofármacos administrados en el grupo TDAH fueron: metilfenidato (10 sujetos), lisdexamfetamina (2) y antipsicóticos (2 risperidona y 1 paliperidona). La mayoría de los participantes de los grupos clínicos presentaba comorbilidad psiquiátrica (53.8% del grupo TDAH y 92.3% del grupo TBP) en el momento de la realización de la prueba. Las comorbilidades psiquiátricas del grupo TDAH fueron con los Trastornos de ansiedad (2 sujetos) y el TND (6) mientras que las del grupo TBP fueron con los Trastornos de ansiedad (8 sujetos), el TDAH (5; 3 con el subtipo con presentación combinada y 2 con el subtipo con presentación predominante con falta de atención), los trastornos de conducta (3 con TND y 3 con TC), y la enuresis diurna (1).

Los grupos de niños y adolescentes con los diagnósticos de TBP y TDAH se obtuvieron a través de los CSMIJ's Sant Martí (91.4%) y Ciutat Vella (8.6%) mientras que el 100.0% de las PSG's realizadas a niños y adolescentes sin patología psiquiátrica fueron obtenidas a través de la Unitat del Son del Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica del Hospital del Mar.

4.2.2.1 Obtención del grupo sin patología psiquiátrica

El Estudio I empleó las PSG's realizadas en el departamento de Neurología y Neurofisiología Clínica (Unitat del Son) del Hospital del Mar durante los años 2012-2016 para constituir el grupo sin patología psiquiátrica.

Fueron seleccionadas un total de 26 PSG's que fueron apareadas por edad y sexo con los grupos bipolar y TDAH. Es decir, 13 PSG's fueron apareadas con el grupo bipolar (HC_{TBP}) mientras que las otras 13 lo fueron con el grupo TDAH (HC_{TDAH}). Se revisaron las historias clínicas de los niños y adolescentes a los que pertenecían las PSG's seleccionadas para valorar su elegibilidad en el estudio. Los criterios de inclusión fueron pertenecer a cualquier sexo, una edad comprendida entre los 6-18 años ambos inclusive y haber firmado el

consentimiento informado. Fueron excluidas aquellas PSG's realizadas a niños y adolescentes con un diagnóstico activo de cualquier trastorno psiquiátrico, enfermedad neurológica o cualquier otra enfermedad médica severa y/o inestable así como con Trastorno del desarrollo intelectual, Síndrome de apnea/hipopnea del sueño moderado-severo o una eficiencia del sueño \leq 75.0% en el r-PSG. Tampoco fueron tributarias a ser incluidas en el estudio aquellas PSG's en las que el sujeto estuviera realizando cualquier tipo de tratamiento farmacológico durante la realización de la prueba ni aquellas en las que los sujetos presentaran antecedentes de traumatismo cráneo-encefálico severo o de neurocirugía.

El número de PSG's a seleccionar se consideró que fuera el doble del valor de las celdas de la distribución por edad y sexo para los grupos TBP y TDAH. Por lo tanto, inicialmente se estimó seleccionar 52 PSG's de niños y adolescentes sin patología psiquiátrica. No obstante, debido a un número insuficiente de PSG's que pudieran ser apareadas por sexo y edad, se decidió finalmente seleccionar una PSG perteneciente a un niño o adolescente sin patología psiquiátrica por cada caso bipolar y TDAH del estudio.

4.2.3 Criterios de inclusión y exclusión del Estudio I

Los criterios de inclusión para el Estudio I fueron el pertenecer a cualquier sexo, una edad hasta los 18 años, presentar los diagnósticos de TDAH o TBP en fase interepisódica según los criterios del manual DSM-5 y firmar el consentimiento informado. Una edad mayor a los 18 años, presentar un episodio de manía o depresión en el momento de la realización de la prueba, el padecer un antecedente de traumatismo cráneo-encefálico severo, epilepsia en tratamiento anticomitial, enfermedad médica severa y/o inestable, un diagnóstico activo de TUS o Trastorno del desarrollo intelectual comórbidos, o cumplir criterios clínicos para narcolepsia, Síndrome apnea/hipopnea del sueño, Síndrome de las piernas inquietas o Síndrome del movimiento periódico de las piernas y una importante barrera idiomática fueron considerados criterios de exclusión.

4.3 Procedimientos específicos para el Estudio II

4.3.1 Diseño del Estudio II

El Estudio II es un estudio de tipo transversal realizado con PSG hospitalaria a niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad con los diagnósticos de TDDEA, TBP-I, TBP-II, TBP-NE o TDAH sin comorbilidad (TDAH_{sc}) según los criterios del manual DSM-5.

4.3.2 Muestra del Estudio II

La muestra del Estudio II está constituida por un total de 35 participantes (34.3% de sexo femenino y una edad media de 12.3 años), incluyendo 14 niños y adolescentes con diagnóstico de TDDEA (que representan el 40.0% de la muestra; 35.7% de sexo femenino y una edad media de 11.7 años), 13 con diagnóstico de TBP (que representan el 37.1% de la muestra y cuyas características se presentan en el Estudio I) y 8 con TDAH_{sc} (que representan el 22.9% de la muestra; 12.5% de sexo femenino y una edad media de 11.4 años). No se consideró oportuno aparear por edad y sexo el grupo bipolar con los grupos TDDEA ni TDAH_{sc} debido a que la muestra bipolar resultante podría ser poco representativa ([Geller et al., 2002b](#)). El 100.0% de los participantes del grupo TDAH_{sc} pertenecían al subtipo con presentación combinada. Del mismo modo que en el Estudio I, en el Estudio II el grupo TDAH_{sc} es utilizado como grupo control patológico. El 85.7% de la muestra (78.6% del grupo TDDEA, 100.0% del grupo TBP y 75.0% del grupo TDAH_{sc}) estaba realizando algún tipo de tratamiento psicofarmacológico en el momento de la realización de la PSG. En el grupo TDDEA había 7 participantes que estaban realizando tratamiento con dos o más psicofármacos mientras que sólo había 3 sin ningún psicofármaco. Los psicofármacos administrados en el grupo TDDEA fueron: metilfenidato (7 sujetos), atomoxetina (1), antidepresivos (1 sujeto fluoxetina y otro citalopram) y antipsicóticos (4 risperidona, 2 aripiprazol y 2 paliperidona). En el grupo TDAH_{sc} había 3 participantes a los que no se les administraba ningún tipo de tratamiento psicofarmacológico mientras que los 5 restantes estaban en tratamiento sólo con metilfenidato. El 74.3% de la muestra (100.0%

del grupo TDDEA, 92.3% del grupo TBP y 0.0% del grupo TDAH_{sc}) presentaba algún tipo de comorbilidad psiquiátrica en el momento de la realización de la prueba. Las comorbilidades psiquiátricas del grupo TDDEA fueron con los Trastornos de ansiedad (10 sujetos), el TDAH (13; 11 con el subtipo con presentación combinada, 1 con el subtipo con presentación predominante con falta de atención y 1 con el subtipo con presentación predominante hiperactiva/impulsiva), trastornos de conducta (10) y la enuresis nocturna (1).

La muestra se obtuvo a través de los CSMIJ's Sant Martí (91.4% de la muestra) y Ciutat Vella (8.6%).

4.3.2.1 Obtención del grupo con Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

Debido a la elevada comorbilidad del TDDEA con el TND ([ver apartado 2.1.3.3](#)) y la elevada comorbilidad del TDAH con el TND ([ver apartado 2.1.4](#)) decidimos explorar la presencia de niños y adolescentes con diagnóstico de TDDEA en el grupo TDAH. El grupo de participantes con diagnóstico de TDAH se dividió en dos subgrupos. Un primer subgrupo fue constituido por aquellos participantes con diagnóstico de TDAH que no presentaban ningún tipo de comorbilidad psiquiátrica asociada (grupo TDAH_{sc}) y que, por lo tanto, no cumplirían los criterios requeridos para el diagnóstico de TDDEA. El segundo subgrupo fue constituido por aquellos niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH con comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y en los que se exploró la presencia del diagnóstico de TDDEA. Como ya hemos mencionado, el grupo TDAH_{sc} fue utilizado como grupo control patológico para controlar el posible efecto del TDAH sobre el r-PSG debido a la elevada comorbilidad que el TBP presenta con el TDAH. La presencia del diagnóstico de TDDEA también fue evaluada en un grupo de niños y adolescentes con cualquier tipo de diagnóstico psiquiátrico pero con antecedentes familiares de primer grado de diagnóstico de trastorno bipolar no incluido en el estudio ([ver apartado 4.1.1.1](#)). Es decir, el grupo TDDEA se obtuvo a partir de un grupo TDAH con comorbilidad psiquiátrica y a partir de un grupo de niños y adolescentes con cualquier tipo de diagnóstico psiquiátrico y antecedentes familiares de primer

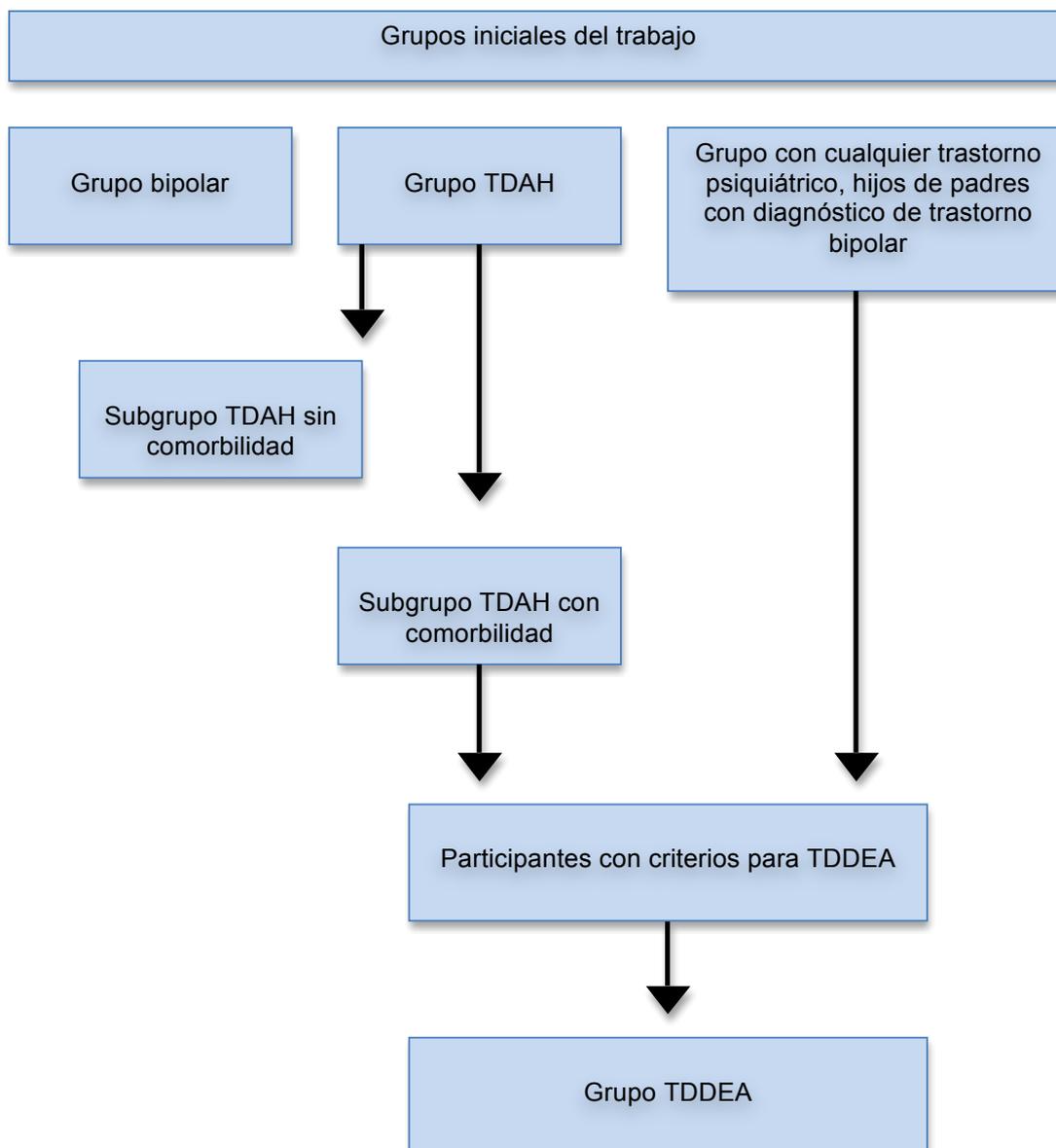
grado de diagnóstico de trastorno bipolar. No obstante, y previsiblemente, el 85.7% del grupo TDDEA se obtuvo a partir del grupo TDAH con comorbilidad psiquiátrica mientras que sólo el 14.3% del grupo TDDEA (2 sujetos) se obtuvo a partir de los participantes que presentaban cualquier tipo de diagnóstico psiquiátrico y antecedentes familiares de primer grado de diagnóstico de trastorno bipolar debido a que el TDDEA se asocia a una baja prevalencia de antecedentes familiares de primer grado de diagnóstico de trastorno bipolar ([Leibenluft et al., 2011](#)). En la [Figura 12](#) se ilustra la obtención del grupo TDDEA.

Debido a la falta de instrumentos validados que faciliten el diagnóstico del TDDEA, en el estudio utilizamos la misma metodología que emplearon [Axelson y colaboradores \(2012\)](#) para la obtención del grupo TDDEA. Para diagnosticar el TDDEA y ajustarlo a los criterios requeridos por el manual DSM-5 se utilizaron los siguientes ítems de distintas subescalas de la entrevista diagnóstica semi-estructurada K-SADS-PL: 1. los estallidos coléricos severos recurrentes fueron recogidos a partir del ítem de puntuación 3 “severos estallidos coléricos presentes en 2-5 ocasiones por semana” del criterio “pérdida de control” del TND; 2. la irritabilidad crónica a partir de: ítems de puntuación 3 “se enoja con facilidad diariamente o casi a diario” y “se enoja o resiente diariamente o casi a diario” de los criterios “se molesta o enfada fácilmente” y “enojo o resentimiento” respectivamente del suplemento del TND (TNDs); 3. la duración de los estallidos coléricos severos recurrentes y de la irritabilidad se obtuvieron a partir del TNDs. El TNDs se administró independientemente de si se cumplía o no el diagnóstico para TND con el objetivo de evaluar si los síntomas persistían al menos durante 6 meses. No obstante, este criterio difiere al del TDDEA en el que se requiere una duración mínima de al menos 12 meses sin ningún período igual o mayor a 3 meses consecutivos libre de síntomas ([ver Apéndice A.2](#)); 4. la discapacidad en más de 1 área también fue obtenida a partir del TNDs que incluye si la discapacidad se produce en 3 áreas (social, familiar y escolar); 5. no pueden existir síntomas específicos de manía de una duración mayor a 1 día en el TDDEA; y 6. los síntomas en el TDDEA no se producen únicamente en el contexto de un

trastorno psicótico o afectivo o no pueden ser mejor explicados por otro trastorno psiquiátrico.

Figura 12: Obtención del grupo con diagnóstico de Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

?



TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TDDEA: Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

4.3.3 Criterios de inclusión y exclusión del Estudio II

Los criterios de inclusión en el Estudio II fueron el pertenecer a cualquier sexo, una edad hasta los 18 años, presentar los diagnósticos de TDDEA, TBP en fase interepisódica, TDAH_{sc} según los criterios del manual DSM-5 y firmar el consentimiento informado. Una edad mayor a los 18 años, presentar un episodio de manía o depresión en el momento de la realización de la prueba, el padecer un antecedente de traumatismo cráneo-encefálico severo, epilepsia en tratamiento anticomitial, enfermedad médica severa y/o inestable, un diagnóstico activo de TUS, Trastorno del desarrollo intelectual, o cumplir criterios clínicos para narcolepsia, Síndrome de apnea/hipopnea del sueño, Síndrome de las piernas inquietas o Síndrome del movimiento periódico de las piernas y una importante barrera idiomática fueron considerados criterios de exclusión.

La comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos fue considerado criterio de exclusión sólo para el grupo TDAH_{sc}. No obstante, y debido a la elevada comorbilidad del TDAH con los trastornos del aprendizaje, la comorbilidad entre ambos no fue considerada criterio de exclusión. El 75.0% de los participantes del grupo TDAH_{sc} (6 sujetos) presentaba comorbilidad con alguno de los tipos de trastornos del aprendizaje.

5 Métodos. Análisis

5.1 Análisis del Estudio I

Los tests Chi-cuadrado/Fisher's Exact o U Mann-Whitney fueron utilizados para evaluar las diferencias demográficas y clínicas entre los grupos clínicos (bipolar y TDAH) y entre éstos y el grupo control sano (TBP vs. HC_{TBP} y TDAH vs. HC_{TDAH}).

El test U Mann Whitney fue utilizado para comparar las variables polisomnográficas entre los grupos a estudio. Los grupos clínicos fueron comparados con el grupo control sano (TBP vs. HC_{TBP} y TDAH vs. HC_{TDAH}) y entre ellos (TBP vs. TDAH). Para identificar a los niños y adolescentes del grupo TBP con mayor sintomatología afectiva y ansiosa utilizamos los siguientes puntos de corte para cada una de las escalas: los niños y adolescentes con TBP con puntuaciones ≥ 20 en la escala CDI fueron considerados los que presentaban mayor sintomatología depresiva (TBP_{+CDI}), los niños y adolescentes con TBP con puntuaciones ≥ 21 en la escala CMAS-R fueron considerados los que mayor sintomatología ansiosa presentaban (TBP_{+CMAS-R}) mientras que los que obtuvieron puntuaciones ≥ 21 en la escala CMRS-P los que presentaban mayor sintomatología maníaca (TBP_{+CMRS-P}). Utilizamos también el test U Mann-Whitney para evaluar las diferencias en las variables polisomnográficas entre: a) Los participantes del grupo TBP que presentaban mayor sintomatología depresiva (TBP_{+CDI}) vs. HC_{TBP}; b) Los participantes del grupo TBP que presentaban mayor sintomatología ansiosa (TBP_{+CMAS-R}) vs. HC_{TBP}, c) Los participantes del grupo TBP que presentaban mayor sintomatología maníaca (TBP_{+CMRS-P}) vs. HC_{TBP} y d) los participantes del subtipo bipolar I vs. los participantes del subtipo bipolar II.

También fue evaluada la relación entre la sintomatología afectiva y ansiosa con las variables polisomnográficas. Los coeficientes de correlación de Spearman se calcularon para evaluar la relación entre las variables clínicas (depresión, manía y ansiedad) y las polisomnográficas en el grupo TBP.

A pesar de la utilización de pruebas no paramétricas, los resultados son expresados como medias y desviación estándar. Debido a la condición

preliminar del estudio, no fueron llevadas a cabo las correcciones para comparaciones múltiples.

Para todos los análisis estadísticos se estableció un nivel de significación de dos colas con un valor alfa de $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el *software* estadístico SPSS version 21.

5.2 Análisis del Estudio II

En el Estudio II se realizó un análisis descriptivo univariante de cada una de las variables del estudio. A continuación se realizó un análisis bivariante para evaluar diferencias entre los grupos a estudio utilizando, para las variables cualitativas, el Test exacto de Fisher y, para las variables cuantitativas, el Test de Kruskal-Wallis. Para detectar diferencias entre dos grupos se usó el Test de suma de rangos de Wilcoxon. Cuando se dió el problema de comparaciones múltiples (al realizar 3 pares de comparaciones) se utilizó el procedimiento *False Discovery Rate* para poder ajustar la significación estadística de cada comparación.

Para cada una de las variables dependientes del sueño, se realizó un proceso de modelización manual para ajustar un Modelo de regresión lineal múltiple (MRLM) usando todas las variables independientes del estudio, siguiendo las indicaciones de Hosmer & Lemeshow ([Hosmer & Lemeshow, 2000](#)). Se evaluó la bondad del ajuste y el chequeo de las hipótesis básicas para cada modelo. En caso de no normalidad de alguna de las variables dependientes, se aplicó una transformación logarítmica para normalizarla y se ajustó el modelo de regresión. Los resultados obtenidos fueron exponenciados para poder expresarlos en términos de la variable original. Por las propiedades de los logaritmos, todos los coeficientes menores a 1 indicarán efectos negativos mientras que los mayores a 1 indicarán efectos positivos. Estos coeficientes pueden expresarse en términos porcentuales. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el *software* estadístico STATA 12.0.

6 Resultados

6.1 Resultados del Estudio I

Características clínicas y demográficas de la muestra:

Los grupos TBP y TDAH no presentaron diferencias significativas respecto al grupo control sano en las variables demográficas edad, sexo y raza. El grupo TBP no presentó diferencias respecto al grupo TDAH en edad, sexo, raza, nivel socio-económico, rendimiento escolar ni en las puntuaciones de la escala SDSC.

Aunque la mayor parte de los participantes de ambos grupos clínicos (100.0% en el grupo TBP y 92.3% en el grupo TDAH) tomaban algún psicofármaco en el momento de la realización de la PSG, los participantes del grupo bipolar tomaban un mayor número de psicofármacos que los participantes del grupo TDAH ($X^2 = 12.59$, $p = 0.01$). Más específicamente, los jóvenes del grupo bipolar tomaban una media de 2.69 psicofármacos (D.E. = 0.30) mientras que los del grupo TDAH tomaban una media de 1.15 (D.E = 0.015, $U = 21.00$, $p = 0.001$).

El 73.0% de los participantes de los grupos TBP y TDAH (92.3% en el grupo TBP y 53.8% en el grupo TDAH) presentaban algún tipo de comorbilidad en el momento de la realización de la PSG. El grupo bipolar presentó de forma significativa mayor comorbilidad que el grupo TDAH ($p = 0.03$).

El grupo bipolar presentó mayores puntuaciones en la escala CDI que el grupo TDAH (puntuación total y subescalas *negative mood* y *self-esteem*; $U = 32.00$, $p = 0.007$, $U = 41.00$, $p = 0.02$ y $U = 22.00$, $p = 0.001$ respectivamente) mientras que no hubo diferencias entre ambos grupos en la sintomatología de manía ni ansiedad. Los subtipos TBP-I y TBP-II no presentaron diferencias significativas ni en las puntuaciones obtenidas en los síntomas afectivos y ansiosos ni en ninguna de las variables polisomnográficas evaluadas en el estudio. Las características demográficas y clínicas de los grupos TBP, TDAH y sin patología psiquiátrica se presentan en la [Tabla 12](#).

Tabla 12: Características clínicas y demográficas de los grupos TBP, TDAH y HC

	TBP (N = 13)		HC _{TBP} (N = 13)		TBP vs. HC _{TBP}	TDAH (N = 13)		HC _{TDAH} (N = 13)		TDAH vs. HC _{TDAH}	TBP vs. TDAH
	M	(D.E.)	M	(D.E.)	p-valor	M	(D.E.)	M	(D.E.)	p-valor	p-valor
Edad (años) ^a	13.92	(1.07)	13.92	(1.07)	.72	11.23	(.76)	11.23	(.76)	.92	.05
Nivel socio-económico ^a	3.5	1.2	-	-		3.8	0.8	-	-		.08
	n	(%)	n	(%)	p	n	(%)	n	(%)	p	
Sexo ^b					.63					.72	.20
- Masculino	7	(53.8)	7	(53.8)		11	(86.4)	11	(86.4)		
- Femenino	6	(46.2)	6	(46.2)		2	(15.4)	2	(15.4)		
Raza ^b					.69					.67	.51
- Caucásica	11	(86.4)	10	(77.0)		11	(86.4)	10	(76.9)		
- Hispana	1	(7.7)	2	(16.0)		2	(15.4)	3	(23.1)		
- Otras	1	(7.7)	1	(7.0)		0	(0.0)	0	(0.0)		
Rendimiento escolar ^b											.63
- Bueno	2	(15.4)	-	-		4	(30.8)	-	-		
- Medio	2	(15.4)	-	-		2	(15.4)	-	-		
- Malo	9	(69.2)	-	-		7	(53.8)	-	-		
Tratamiento psicofarmacológico (Sí/No) ^b	13	(100)	0	(100)		12	(92.3)	0	(100)		1.0
Comorbilidad (Sí/No) ^b	12	92.3	0	0		7	53.8	0	0		.03
	M	(D.E.)	M	(D.E.)	p-valor	M	(D.E.)	M	(D.E.)		p-valor
SDSC	43.15	(2.78)	-	-		40.23	(2.66)	-	-		.35
CDI ^a											
- Puntuación total	24.30	(3.49)	-	-		12.15	(1.82)	-	-		.007*
- <i>Negative Mood</i>	11.38	(2.37)	-	-		4.61	(1.17)	-	-		.02*
- <i>Self-Esteem</i>	12.92	(1.16)	-	-		7.53	(.75)	-	-		.001*
CMRS-P ^a	21.92	(2.48)	-	-		16.46	(2.23)	-	-		.09
CMAS-R ^a – Puntuación total	16.23	(1.91)	-	-		14.46	(1.70)	-	-		.58

TBP: Trastorno bipolar pediátrico; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; HC_{TBP}: grupo control sano del grupo TBP; HC_{TDAH}: grupo control sano del grupo TDAH; SDSC: *Sleep Disturbance Scale for Children*; CDI: *Children's Depression Inventory*; CMRS-P: *Child Mania Rating Scale – Parent version*; CMAS-R: *Children's Manifest Anxiety Scale – Revised*; M: media; D.E.: desviación estándar. ^a Mann-Whitney; ^b Chi-cuadrado/Fisher's; * $p < .05$

Comparación de las variables polisomnográficas entre los grupos TBP, TDAH y sin patología psiquiátrica:

Para la comparación de las variables polisomnográficas entre los grupos bipolar, TDAH y sin patología psiquiátrica se realizaron tres pares de comparaciones. En la comparación del grupo TBP vs. sin patología psiquiátrica, el grupo TBP obtuvo una menor duración del estadio N2 ($U = 20.50$, $p < 0.001$) que el grupo sin patología psiquiátrica. Los valores en crudo de la dREM y SLat fueron mayores en el grupo bipolar que en el grupo sin patología psiquiátrica aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística en ninguno de los dos casos. La LatREM no presentó diferencias entre los grupos bipolar y sin patología psiquiátrica ($U = 52.50$, $p = 0.10$). En la comparación del grupo TBP vs. TDAH, el grupo TBP obtuvo una menor duración del estadio N2 ($U = 41.50$, $p = 0.03$), una mayor duración del primer episodio REM (R1) ($U = 41.50$, $p = 0.03$) y una mayor dREM ($U = 26.50$, $p = 0.003$) respecto al grupo TDAH. La LatREM no presentó diferencias entre los grupos bipolar y TDAH ($U = 80.00$, $p = 0.81$). En la comparación del grupo TDAH vs. sin patología psiquiátrica, el grupo TDAH obtuvo una menor dREM ($U = 31.00$, $p = 0.006$) que el grupo sin patología psiquiátrica mientras que no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la SEfic ([Tabla 13](#)).

Estudio de los participantes del grupo TBP con mayores puntuaciones de los síntomas afectivos y ansiosos versus controles sin patología psiquiátrica:

Para poder estudiar si las diferencias observadas entre los grupos bipolar y sin patología psiquiátrica se mantenían o contrariamente se modificaban en función de los síntomas afectivos y ansiosos, se realizó un subanálisis en el grupo bipolar teniendo sólo en cuenta a aquellos jóvenes con mayores puntuaciones en las escalas CMRS-P (TBP_{+CMRS-P}), CDI (TBP_{+CDI}) o CMAS-R (TBP_{+CMAS-R}). Los niños y adolescentes con TBP_{+CMRS-P} presentaron menor duración del estadio N2 ($U = 10.50$, $p = 0.002$) que los controles. Los jóvenes con TBP_{+CDI} presentaron una menor duración de TST ($U = 20.00$, $p = 0.04$) y del estadio N2 ($U = 8.50$, $p = 0.003$), una mayor duración de R1 ($U = 17.00$, $p =$

0.02) y una mayor dREM ($U = 15.00$, $p = 0.016$) que los controles. Finalmente, los niños y adolescentes con TBP+CMAS-R presentaron una menor duración de TST ($U = 9.00$, $p = 0.009$) y del estadio N2 ($U = 7.50$, $p = 0.006$), una mayor duración de R1 ($U = 12.00$, $p = 0.01$), una menor SEfic ($U = 15.50$, $p = 0.03$) y una mayor dREM ($U = 13.00$, $p = 0.02$) que los controles sin patología psiquiátrica.

Tabla 13: Variables polisomnográficas en los grupos TBP, TDAH y HC

	TBP (N = 13)		HC _{TBP} (N = 13)		TBP vs. HC _{TBP}	TDAH (N = 13)		HC _{TDAH} (N = 13)		TDAH vs. HC _{TDAH}	TBP vs. TDAH
	M	(D.E.)	M	(D.E.)	p-valor	M	(D.E.)	M	(D.E.)	p-valor	p-valor
TBT	448.99	(46.02)	476.08	(34.02)	.06	472.07	(29.22)	476.65	(26.03)	.79	.21
TST	370.53	(70.05)	423.26	(59.21)	.06	413.92	(32.19)	415.96	(44.89)	.77	.09
SLat	21.45	(17.51)	13.15	(10.92)	.30	22.19	(11.21)	15.92	(10.88)	.11	.55
SEfic	81.52	(14.69)	88.90	(10.22)	.23	87.52	(4.89)	107.80	(69.32)	.36	.29
N2	164.07	(28.21)	212.65	(33.40)	.001**	186.11	(45.82)	322.50	(473.25)	.49	.03*
LatREM	188.50	(111.35)	188.72	(111.73)	.94	183.80	(71.55)	164.01	(77.12)	.47	.81
R1	23.11	(11.63)	14.69	(8.01)	.05	13.19	(7.20)	15.26	(10.50)	.66	.03*
dREM	.49	(.17)	.39	(.19)	.10	.27	(.13)	.53	(39.16)	.006*	.003**

TBP: Trastorno bipolar pediátrico; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; HC_{TBP}: grupo control sano del grupo TBP; HC_{TDAH}: grupo control sano del grupo TDAH; TBT: tiempo total en cama; TST: tiempo total de sueño; SLat: latencia del sueño; SEfic: eficiencia del sueño; N2: duración del estadio N2; LatREM: latencia a REM; R1: duración del primer episodio REM; dREM: densidad REM; M: media; D.E.: desviación estándar

*p <.05

** p <.005

Relación entre las variables psiquiátricas y las polisomnográficas:

La relación existente entre la sintomatología afectiva y ansiosa y las variables polisomnográficas fue evaluada considerando únicamente el grupo bipolar. Cuando se estudió la relación entre las variables psicopatológicas y las polisomnográficas, la sintomatología de manía se correlacionó de forma significativa y negativa con la duración de R3 ($r = -0.82$, $p = 0.04$) y con el %N1 ($r = -0.56$, $p = 0.04$). Por otro lado, la sintomatología depresiva no presentó correlación significativa alguna con ninguna de las variables polisomnográficas. La subescala ansiedad fisiológica se correlacionó de forma significativa y positiva con la duración del estadio N1 ($r = 0.58$, $p = 0.03$) y el %N1 ($r = 0.71$, $p = 0.006$) y negativamente con el %N3 ($r = -0.62$, $p = 0.02$) mientras que la subescala preocupaciones sociales y la puntuación total se correlacionaron de forma significativa y positiva con la dREM ($r = 0.60$, $p = 0.02$ y $r = 0.57$, $p = 0.03$ respectivamente) ([Tabla 14](#)).

Tabla 14: Coeficientes de correlación de Spearman (*Rank-Order*) (r_s) entre síntomas psiquiátricos y variables polisomnográficas en el grupo bipolar

	TST	N1	%N1	%N3	R3	LatREM	REM	%REM	dREM
CMRS-P	-.10	-.49	-.56*	.25	-.82*	.11	.16	-.31	.16
CDI									
- Puntuación total	-.33	.005	.11	-.29	-.71	.07	.01	-.29	.51
- <i>Negative mood</i>	-.30	.01	.13	-.30	-.66	.006	.06	-.28	.54
- <i>Self-esteem</i>	-.43	-.01	.10	-.27	-.71	.21	-.13	-.30	.33
CMAS-R									
- Puntuación total	-.51	.16	.28	-.41	-.58	.14	-.27	-.16	.57*
- Ansiedad fisiológica	-.18	.58*	.71**	-.62*	.15	-.29	.03	.29	.34
- Ansiedad social	-.35	.25	.35	-.30	-.45	.07	-.32	-.22	.60*

TST: tiempo total de sueño; N1: duración del estadio N1; %N1: duración del estadio N1 como porcentaje del tiempo total de sueño; %N3: duración del estadio N3 como porcentaje del tiempo total de sueño; R3: duración del tercer episodio REM; LatREM: latencia a REM; REM: duración del sueño REM; %REM: duración del sueño REM como porcentaje del tiempo total de sueño; dREM: densidad REM; CDI: *Children's Depression Inventory*; CMRS-P: *Child Mania Rating Scale – Parent version*; CMAS-R: *Children's Manifest Anxiety Scale - Revised*

* $p < .05$

** $p < .01$

6.2 Resultados del Estudio II

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos comparados (TBP, TDDEA y TDAH_{sc}) para las variables cualitativas sexo, raza, rendimiento escolar y tratamiento psicofarmacológico. Entre los grupos TBP y TDDEA tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas para la variable cualitativa comorbilidad. Tampoco hubieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la distribución de las variables cuantitativas edad y puntuación total de las escalas SDSC, CMRS-P y CMAS-R. No obstante, la distribución de las variables cuantitativas CDI y dREM sí fue distinta entre los 3 grupos diagnósticos. Se calcularon las diferencias por pares entre TBP y TDAH_{sc}, entre TDAH_{sc} y TDDEA y entre TDDEA y TBP. Los valores de las variables CDI y dREM en el grupo TBP fueron significativamente mayores que en los grupos TDAH_{sc} y TDDEA, mientras que no hubieron diferencias significativas entre los grupos TDAH_{sc} y TDDEA (Tabla 15).

Tabla 15: Características descriptivas de la muestra del Estudio II

	TDAH _{sc} (n = 8)	TBP (n = 13)	TDDEA (n = 14)	p-valor
Variables Cualitativas				Fisher's
Sexo				
Maculino	7 (87.5%)	7 (53.9%)	9 (64.3%)	0.317
Femenino	1 (12.5%)	6 (46.1%)	5 (35.7%)	
Raza				1.000
Caucásica	7 (87.5%)	11 (84.6%)	12 (85.7%)	
Hispana	1 (12.5%)	1 (7.7%)	2 (14.3%)	
Otras	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	
Comorbilidad	0 (0.0%)	12 (92.3%)	14 (100.0%)	0.163
Rendimiento escolar				0.762
Ningún suspenso	2 (25.0%)	2 (15.4%)	5 (35.7%)	
1 a 3 suspensos	2 (25.0%)	2 (15.4%)	2 (14.3%)	
≥ 4 suspensos	4 (50.0%)	9 (69.2%)	7 (50.0%)	
Tratamiento psicofarmacológico	6 (75.0%)	13 (100.0%)	11 (78.6%)	0.206
Variables Cuantitativas				Kruskal-Wallis
Edad				0.1580
Media (D.E.)	11.4 (2.4)	13.9 (3.9)	11.7 (2.8)	
Mínimo / Máximo	8 / 15	7 / 18	6 / 17	
dREM				0.0063 ¹
Media (D.E.)	0.26 (0.1)	0.49 (0.2)	0.37 (0.3)	
Mínimo / Máximo	0.14 / 0.45	0.12 / 0.77	0.17 / 0.63	
LatREM				0.1957
Media (D.E.)	201.7 (69.4)	188.5 (111.4)	158.1 (45.3)	
Mínimo / Máximo	92 / 325.5	63 / 418.5	59 / 247	
SDSC_PT				0.3894
Media (D.E.)	37.9 (6.9)	43.15 (10.0)	39.2 (9.7)	
Mínimo / Máximo	31 / 53	32 / 60	27 / 66	
CDI_PT				0.0113 ²
Media (D.E.)	11.6 (7.1)	24.3 (12.6)	13 (6.4)	
Mínimo / Máximo	5 / 23	9 / 47	5 / 23	
CMRS_PT				0.1032
Media (D.E.)	14.6 (10.0)	21.9 (9.0)	16.1 (7.6)	
Mínimo / Máximo	3 / 33	1 / 33	5 / 27	
CMAS_PT				0.7313
Media (D.E.)	13.9 (8.8)	16.2 (6.9)	14.7 (4.4)	
Mínimo / Máximo	2 / 25	5 / 25	5 / 21	

TDAH_{sc}: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin comorbilidad psiquiátrica; TBP: Trastorno bipolar pediátrico; TDDEA: Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo; dREM: densidad REM; LatREM: latencia a REM; SDSC_PT: puntuación total de la

escala de los trastornos primarios del sueño SDSC; CDI_PT: puntuación total de la escala de síntomas depresivos CDI; CMRS_PT: puntuación total de la escala de síntomas maníacos CMRS; CMAS_PT: puntuación total de la escala de ansiedad CMAS; D.E.: desviación estándar de los datos

¹ Diferencias por pares, significación después de ajustar usando FDR: TBP, TDAH_{sc} = 0.005*; TDAH_{sc}, TDDEA = 0.133; TDDEA, TBP = 0.023*

² Diferencias por pares, significación después de ajustar usando FDR: TBP, TDAH_{sc} = 0.012*; TDAH_{sc}, TDDEA = 0.630; TDDEA, TBP = 0.011*

Los valores de la variable polisomnográfica dREM fueron comparados entre los subtipos bipolares (TBP-I, TBP-II y TBP-NE). La dREM media en el TBP-I fue de 0.52 (rango: 0.21; 0.77) con una desviación estándar de 0.18, mientras que la dREM media en el TBP-II fue de 0.47 (rango: 0.12; 0.62) con una desviación estándar de 0.21. La diferencia de la distribución de la dREM entre ambos subtipos bipolares no fue estadísticamente significativa ($p = 0.685$), usando el Test de la suma de rangos de Wilcoxon (no se incluyó el subtipo TBP-NE por estar constituido por un único participante).

Al estudiar las variables cuantitativas dependientes polisomnográficas, la dREM y la LatREM fueron las únicas para las que las variables independientes mostraron asociación y son para las que se reportan los resultados de los modelos de regresión obtenidos ([Tabla 16](#)).

Los modelos de regresión fueron ajustados por edad, sexo y grupo. En el MRLM de la dREM las variables tratamiento con antidepresivos, los episodios de sueño REM y su interacción fueron estadísticamente significativas ([Tabla 16](#); [Figura 12](#)). El grupo TBP mostró una dREM significativamente mayor que el grupo TDAH_{sc} (0.18 (0.046; 0.312)) mientras que no mostró diferencias con el grupo TDDEA (0.09 (-0.028; 0.210)) ([Figura 13](#)). El coeficiente de determinación ajustado del modelo fue del 46.3%.

Tabla 16: Modelos de regresión lineal múltiple ajustados para la densidad REM y la latencia a REM. Coeficientes del modelo e intervalos de confianza al 95%

	Densidad REM		Latencia a REM	
	Coef.	I.C. (95%)	Coef.	I.C. (95%)
Sexo (Masculino)				
Femenino	-0.009	(-0.116; 0.098)	0.888	(0.609; 1.296)
Edad	0.010	(-0.006; 0.027)	0.971	(0.915; 1.030)
Grupo (TDAH _{sc})				
TBP	0.179*	(0.046; 0.312)	1.349	(0.703; 2.589)
TDDEA	0.091	(-0.028; 0.210)	1.082	(0.683; 1.714)
Tratamiento con Antidepresivos (No)				
Sí	0.390*	(0.115; 0.666)	0.902	(0.588; 1.385)
Episodios de sueño REM	0.072*	(0.018; 0.127)		
Interacción tratamiento con Antidepresivos* Episodios de REM	-0.077°	(-0.164; 0.011)		
Rendimiento escolar (Bueno)				
Medio (1 a 3 suspensos)			1.202	(0.689; 2.097)
Malo (≥ 4 suspensos)			1.716*	(1.138; 2.587)
Tratamiento con Antipsicóticos (No)				
Sí			0.603*	(0.382; 0.952)
Coeficiente de Determinación (R ²) ajustado del modelo		46.3%		16.1%

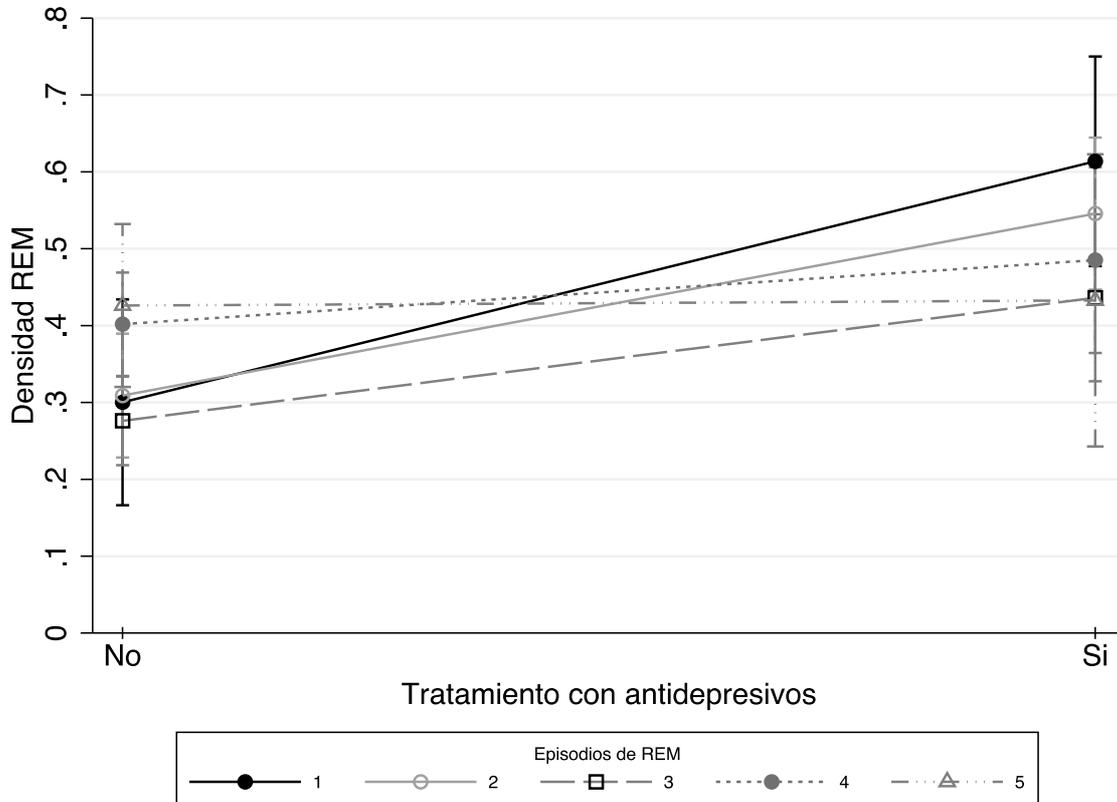
Coef: coeficiente; I.C.: intervalo de confianza

Categorías de referencia para las variables cualitativas entre paréntesis. Variables sombreadas en gris no incluidas en el correspondiente modelo de regresión lineal múltiple

* p-valor ≤ 0.05

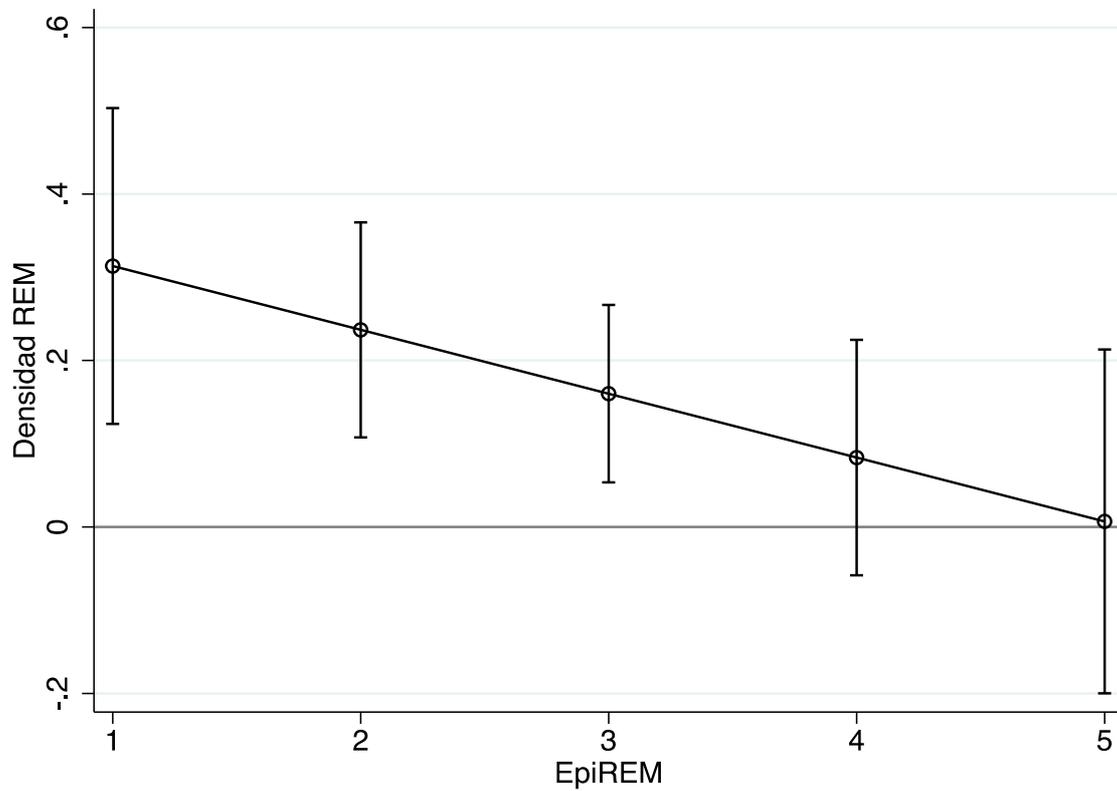
° p-valor ≤ 0.10

Figura 13a: Valor medio de la densidad REM predecida por el modelo de regresión lineal múltiple ajustado y su intervalo de confianza (95%) según el seguimiento con tratamiento antidepresivo y los episodios de sueño REM



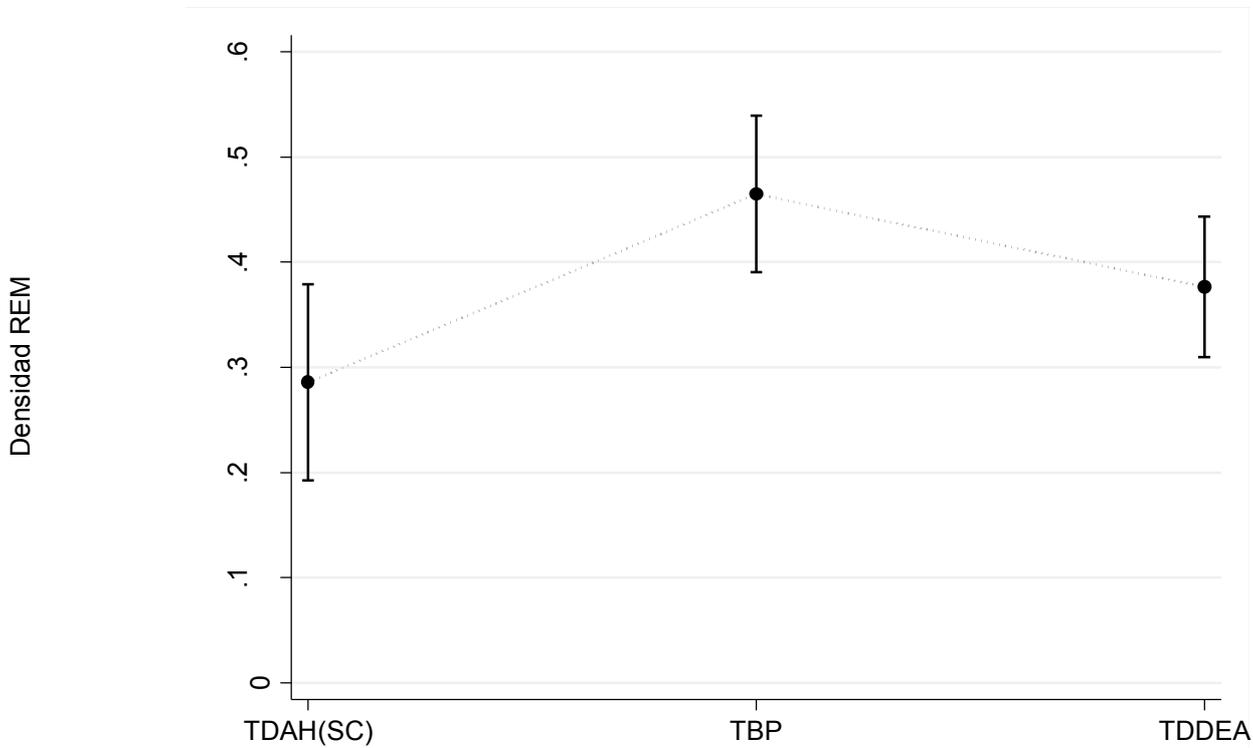
En el eje de ordenadas se representan los valores de la dREM (0.0-0.8) mientras que en el de abscisas se representa la variable tratamiento con antidepresivos de forma dicotómica (los sujetos sin tratamiento con antidepresivos vs. los sujetos en tratamiento con antidepresivos)

Figura 13b: Diferencia en los valores medios de la densidad REM predecidos por el modelo de regresión lineal múltiple ajustado y su intervalo de confianza (95%) entre los jóvenes en tratamiento antidepresivo y los jóvenes sin dicho tratamiento según los episodios de sueño REM



EpiREM: episodios de sueño REM

Figura 14: Valor medio de la densidad REM predecida por el modelo de regresión lineal múltiple ajustado y su intervalo de confianza (95%) según la variable grupo



TDAH_{sc}: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin comorbilidad psiquiátrica; TBP: Trastorno bipolar pediátrico; TDDEA: Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo

La LatREM tuvo que ser transformada logarítmicamente para ajustar el MRLM. La LatREM fue significativamente menor en los niños y adolescentes tratados con antipsicóticos respecto a los no tratados con dichos fármacos (0.603 (0.382; 0.952)). Los niños y adolescentes tratados con antipsicóticos mostraron una reducción del 39.7% (4.8%; 61.8%) en la LatREM respecto a los no tratados con antipsicóticos. La LatREM fue significativamente mayor en los niños y adolescentes con un mal rendimiento escolar respecto a los que obtuvieron un buen rendimiento escolar (1.716 (1.138; 2.587)). Los niños y adolescentes con un mal rendimiento escolar mostraron un aumento del 71.6% (13.8%; 158.7%) en la LatREM respecto a los de buen rendimiento escolar. Los grupos TBP, TDDEA y TDAH_{sc} no mostraron una LatREM significativamente distinta. El coeficiente de determinación ajustado del modelo fue del 16.1% (Tabla 16).

7 Discusión

7.1 Discusión de los resultados del Estudio I

En los estudios polisomnográficos realizados en adultos con diagnóstico de trastorno bipolar en fase interepisódica una mayor dREM respecto a los controles sanos es un resultado frecuentemente replicado (Eidelman *et al.*, 2010; Sitaram *et al.*, 1982; Talbot *et al.*, 2009). La principal hipótesis del estudio, consistía en que, al igual que en los estudios realizados en adultos con diagnóstico de trastorno bipolar en fase interepisódica, los niños y adolescentes con TBP en fase interepisódica presentarían mayor actividad REM (es decir, una mayor dREM y una menor LatREM) que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica y que los que presentan un diagnóstico de TDAH (Ritter *et al.*, 2012). A pesar de que algunos estudios reportan diferencias en la estructura del sueño entre los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH y los sanos (Akinci *et al.*, 2015; Gruber *et al.*, 2009; Kirov *et al.*, 2004; O'Brien *et al.*, 2003; Silvestri *et al.*, 2009; Viring *et al.*, 2016; Waldon *et al.*, 2016) en ninguno de ellos las variables polisomnográficas del sueño REM presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. Los resultados de los mencionados estudios, y el resultado de una revisión de expertos que concluyó que los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH presentan un mayor porcentaje en los cambios de estadio del sueño y una menor eficiencia del sueño con respecto a los niños sanos (Cortese *et al.*, 2009) nos llevó a conjeturar que los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH y los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica no presentarían diferencias significativas en las variables polisomnográficas del sueño REM y, por lo tanto, si los niños y adolescentes con TBP en fase interepisódica presentaban una mayor dREM y menor LatREM que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica, también deberían presentarlas respecto a los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH. No obstante, los resultados del estudio no corroboran la hipótesis, al menos en su totalidad. La LatREM no presenta diferencias significativas entre ninguno de los tres grupos comparados mientras que los valores de la dREM fueron mayores en los niños y adolescentes con TBP. Además, y de forma inesperada, los niños y

adolescentes con diagnóstico de TDAH presentaron una menor dREM que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica. Uno de los motivos que podríamos argumentar en la obtención de este resultado es la posible influencia de la comorbilidad y del tratamiento psicofarmacológico sobre la estructura del sueño en el grupo TDAH (Cortese *et al.*, 2009; Harvey, 2008).

Los niños y adolescentes con TBP en fase interepisódica presentaron una menor duración del estadio N2 que los grupos TDAH y sin patología psiquiátrica. No existen estudios realizados en jóvenes con TBP para contrastar este resultado mientras que sólo un estudio realizado en adultos con depresión unipolar y bipolar replica nuestro mismo resultado. Diecinueve participantes con depresión (11 bipolar y 8 unipolar) que incluía adolescentes y adultos procedentes de una muestra clínica fueron sometidos a un estudio polisomnográfico durante tres noches consecutivas. Los pacientes con depresión presentaron una menor duración del estadio N2 (y un menor %N2) que el grupo control sano (de Maertelaer *et al.*, 1987). El sueño NREM se ha asociado a la regulación de los sistemas metabólicos y endocrinos que controlan el balance energético del organismo y a la regulación del sistema inmunológico mientras que se ha asociado también a procesos restaurativos y de regeneración neuronal y a procesos cognitivos (Winkelman & Plante, 2010). La función que desempeña el estadio N2 en el contexto del trastorno bipolar en niños y adolescentes requiere de un estudio en mayor profundidad.

Los subtipos bipolares no presentaron diferencias ni en la estructura del sueño ni en la manifestación de síntomas psiquiátricos. Es decir, parece que la estructura del sueño podría mantenerse estable entre el TBP-I y el TBP-II.

No obstante, cuando seleccionamos a los participantes TBP_{+CDI} y a los TBP_{+CMAS-R}, la estructura del sueño se modifica respecto a la estructura del sueño del conjunto del grupo TBP. Esta pérdida de estabilidad en la estructura del sueño al tener sólo en cuenta a los participantes TBP_{+CMAS-R} se refleja en la aparición de TST, SEfic, R1 y dREM como variables polisomnográficas que los diferencian de los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica. Las mismas variables, excepto la SEfic, diferencian a los participantes del grupo TBP_{+CDI} del grupo sin patología psiquiátrica. El efecto de la intensidad de los síntomas

depresivos y ansiosos sobre la estructura del sueño permite la observación de tres efectos. El primero es el comportamiento de la duración del estadio N2. La variable N2 es la única variable polisomnográfica que diferencia a los niños y adolescentes TBP de los grupos TDAH y sin patología psiquiátrica. La variable N2 también es la única variable que mantiene la diferenciación entre el grupo TBP y el grupo HC al introducir el factor intensidad de la sintomatología afectiva y ansiosa. Es decir, al seleccionar a los participantes TBP_{+CDI}, TBP_{+CMRS-P}, y TBP_{+CMAS-R}, una menor duración del estadio N2 sigue diferenciándolos del grupo HC. No obstante, cierto es también que el %N2 no presentó el mismo comportamiento que la duración del estadio N2, lo que limita el resultado del estudio. El segundo efecto observado con los resultados del estudio es la relación de la sintomatología depresiva y ansiosa con la dREM. Cuando seleccionamos a los TBP_{+CDI} y a los TBP_{+CMAS-R} la dREM diferencia de forma significativa los grupos TBP y HC. Finalmente, cabe destacar la similitud existente en la estructura del sueño entre los subgrupos TBP_{+CDI} y TBP_{+CMAS-R}.

Como anteriormente hemos mencionado, la reducción del estadio N2 en adultos con trastorno bipolar es un hallazgo escasamente reportado ([de Maertelaer et al., 1987](#)). La mayor parte de estudios no encuentran diferencias en el estadio N2 al comparar adultos con trastorno bipolar con adultos sanos ([Beauchemin et al., 1996](#); [Knowles et al., 1986](#); [Talbot et al., 2009](#)) probablemente por su menor estudio en los trastornos afectivos ([Eidelman et al., 2010](#)). Respecto a la dREM, en un estudio realizado a 28 adultos con trastorno bipolar en fase interepisódica se objetivó un aumento de la dREM respecto al grupo sano al inducir un estado de ánimo negativo a los participantes de ambos grupos ([Talbot et al., 2009](#)). En el estudio de Talbot y colaboradores, antes de la administración de la PSG se indujo un estado de ánimo negativo a los participantes de los grupos bipolar y sano. Se pidió a todos los participantes que rememoraran sucesos autobiográficos de contenido triste junto a la administración de música con un contenido congruente al suceso evocado. En nuestro estudio, no inducimos ningún estado de ánimo negativo a los participantes. No obstante, al seleccionar el subgrupo TBP_{+CDI}, su dREM, de forma significativa, fue mayor que la del grupo HC.

La sintomatología depresiva no es característica de los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH mientras que la sintomatología de manía y ansiedad puede estar presente tanto en los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH como en los diagnosticados de TBP. Por este motivo, es un resultado esperable del estudio la obtención de mayores puntuaciones en la escala CDI en el grupo bipolar respecto al grupo TDAH y la no diferenciación entre ambos grupos en las puntuaciones de las escalas CMRS-P y CMAS-R (Geller *et al.*, 2002b; Goldstein & Birmaher, 2012).

En el estudio de la relación entre los síntomas afectivos y ansiosos y las variables polisomnográficas en niños y adolescentes con TBP, los síntomas ansiosos son los que mayor correlación presentan con las variables polisomnográficas. Los síntomas afectivos, como en otros estudios realizados en adultos con trastorno bipolar en fase interepisódica, presentan una escasa correlación con las variables polisomnográficas (Eidelman *et al.*, 2010; Hudson *et al.*, 1988; Talbot *et al.*, 2009). Finalmente, la dREM se correlacionó positivamente con los síntomas ansiosos aunque, y a diferencia de otros estudios realizados en adultos con trastorno bipolar, no con los síntomas depresivos (Eidelman *et al.*, 2010).

7.2 Discusión de los resultados del Estudio II

Los síntomas depresivos fue la única variable psicopatológica que diferenció al grupo bipolar de los otros dos grupos. El grupo TBP presentó unas puntuaciones en la escala CDI más altas que los grupos TDDEA y TDAH_{sc} mientras que entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Los valores en crudo de la dREM fueron los únicos valores polisomnográficos que diferenciaron al grupo bipolar de los otros dos grupos aunque esta diferencia entre los grupos bipolar y TDDEA se perdía al incluir la dREM en el modelo de regresión del estudio, posiblemente, por un tamaño muestral demasiado pequeño. Es decir, el grupo TBP presentó significativamente una mayor dREM que el grupo TDAH_{sc} pero no que el grupo TDDEA que presentó

unos valores intermedios entre los grupos bipolar y TDAH_{SC}. Finalmente, la dREM no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos TDDEA y TDAH_{SC}. La mayor similitud de la dREM entre los grupos TDDEA y TDAH_{SC} bien podría explicarse por la elevada comorbilidad de TDAH en el grupo TDDEA. Además, los valores de la dREM no se diferenciaron entre los distintos subtipos bipolares y presentó una asociación con el tratamiento antidepresivo, los episodios de sueño REM y con su interacción.

La LatREM no diferenció a los grupos TBP, TDDEA y TDAH_{SC} pero presentó una asociación con el tratamiento antipsicótico y con el rendimiento escolar.

A diferencia de algunos estudios del sueño realizados con PSG a adultos con trastorno bipolar, en el Estudio II, no se encontraron diferencias significativas en la latencia del sueño entre los tres grupos comparados.

Una mayor severidad de síntomas depresivos en el grupo TBP fue un hallazgo esperable (Eidelman *et al.*, 2010) debido a que, salvo un estado de ánimo negativo para el grupo TDDEA, los síntomas depresivos no son característicos ni del TDDEA ni del TDAH (APA, 2013; ver Apéndice A.2 y Apéndice A.3.1).

Como en los estudios del sueño realizados con PSG a adultos con trastorno bipolar, en el Estudio II encontramos un aumento de la dREM en el grupo TBP (Eidelman *et al.*, 2010; Hudson *et al.*, 1988; Sitaram *et al.*, 1982; Talbot *et al.*, 2009). Así mismo, como en el estudio del sueño realizado con medidas subjetivas realizado por Baroni y colaboradores a niños y adolescentes con TBP, no objetivamos ningún hallazgo del sueño específico para un determinado subtipo bipolar (Baroni *et al.*, 2012). La dREM presentó una asociación con el tratamiento antidepresivo y ambos, una interacción con los episodios de REM. Es decir, los niños y adolescentes que realizaban tratamiento con antidepresivos presentaron mayor dREM que los no tratados con antidepresivos aunque dicha relación disminuía hasta desaparecer en el transcurso de los episodios de REM. Es decir, la dREM de los niños y adolescentes en tratamiento antidepresivo en el cuarto y quinto episodio REM, no presentaba diferencias significativas con la dREM de los niños y adolescentes sin dicho tratamiento. Estudios realizados en población adulta

referentes al efecto psicofarmacológico sobre la estructura del sueño apuntan un posible efecto supresor del sueño REM por parte de los Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), especialmente de la fluoxetina (Armitage *et al.*, 1997; Ferrarelli & Benca, 2010; Obermeyer & Benca, 1999). En el Estudio II, como en el de Eidelman y colaboradores (Eidelman *et al.*, 2010), los sujetos expuestos a fármacos considerados supresores del sueño REM presentaron una mayor dREM. No obstante, teniendo en cuenta que el efecto farmacológico fue controlado en los tres grupos y que durante el mes previo a la realización de la PSG ningún antidepresivo fue modificado, creemos que el aumento en la dREM del grupo bipolar no puede ser atribuible, al menos en su totalidad, al uso de los ISRS.

Una segunda asociación encontrada en el Estudio II entre psicofármacos y variables polisomnográficas fue la que se produjo entre los antipsicóticos y la LatREM. Los participantes en tratamiento con antipsicóticos presentaron una menor LatREM respecto a los niños y adolescentes no tratados con antipsicóticos. Esta asociación fue inesperada y de difícil argumentación puesto que al considerarse los antipsicóticos fármacos supresores del sueño REM (Ferrarelli & Benca, 2010; Obermeyer & Benca, 1999) uno esperaría encontrar un aumento en lugar de una reducción en la LatREM. La LatREM presentó también una asociación con el rendimiento escolar. Un mal rendimiento escolar se relacionó significativamente con un aumento de la LatREM. Existen pocos trabajos que evalúen el sueño y el rendimiento escolar y ninguno que relacione éste último con variables polisomnográficas. Un meta-análisis estudió las variables subjetivas “calidad del sueño”, “duración del sueño” y “somnolencia” encontrando una modesta relación entre éstas y el rendimiento escolar (Dewald *et al.*, 2010) mientras que otros estudios no han encontrado relación alguna entre el rendimiento escolar y las variables subjetivas del sueño (Eliasson *et al.*, 2002).

8 Limitaciones

8.1 Limitaciones comunes para ambos estudios:

8.1.1 Limitación principal: efecto de los psicofármacos sobre el registro polisomnográfico

Una limitación frecuente de los estudios del sueño realizados mediante PSG es el posible efecto de los distintos psicofármacos sobre las variables polisomnográficas (Harvey *et al.*, 2006; Harvey, 2008). El efecto preciso de cada psicofármaco sobre el r-PSG se desconoce, es de difícil cuantificación y el efecto de la combinación de los múltiples fármacos, prácticamente imposible de determinar (Ritter *et al.*, 2012; Talbot *et al.*, 2009). La posibilidad de retirar el tratamiento psicofarmacológico a los grupos bipolar y TDDEA no fue valorada por considerarse peligroso y no ético. Además, muestras con diagnósticos de TBP o TDDEA en las que la retirada del tratamiento pudiera ser considerada, serían muestras probablemente poco representativas de ambos trastornos (Eidelman *et al.*, 2010; Harvey *et al.*, 2005; Harvey *et al.*, 2006; Harvey, 2008; Ritter *et al.*, 2012; Talbot *et al.*, 2009).

Consideramos que la mayor limitación en ambos estudios es el efecto que los psicofármacos puedan ejercer sobre el r-PSG. Por este motivo, realizamos una revisión sistemática con el objetivo de determinar qué tipo de psicofármaco y de qué manera pueden alterar la estructura del sueño en niños y adolescentes con distintos trastornos mentales.

En el [Apéndice A.7](#) se detallan la metodología, los resultados y la discusión de la revisión sistemática. Brevemente podemos concluir que sólo hallamos 4 ensayos clínicos que cumplieran los criterios de inclusión para la revisión. Las muestras de los 4 estudios estaban formadas en su totalidad por niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH no existiendo estudios para ningún otro trastorno psiquiátrico que cumpliera los criterios de elegibilidad para la revisión. El objetivo de todos los estudios fue el de valorar el efecto del tratamiento TDAH-específico sobre el r-PSG. Los resultados de la revisión fueron tres. El primero fue que el metilfenidato utilizado en niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH reduce el tiempo total de sueño. El segundo y tercer

resultado fueron que el metilfenidato utilizado en niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH aumenta la latencia del sueño aunque no afecta la hora de levantarse al compararlos con los controles sanos. No obstante, tal y como desarrollamos en la revisión, la no afectación de la hora de levantarse al comparar niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH en tratamiento con metilfenidato *versus* los controles sanos podría significar un efecto de reducción de la hora de levantarse por parte del metilfenidato.

8.1.2 Otras limitaciones comunes para ambos estudios

Ambos estudios fueron de tipo transversal y la selección de la muestra se llevó a cabo de forma no aleatoria.

Según los resultados de los estudios polisomnográficos realizados a niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH, parece ser que el TDAH podría aumentar los cambios de estadio y reducir la eficiencia del sueño ([ver apartado 2.2.3.3](#)). Por este motivo, y debido a la elevada comorbilidad del TBP y del TDDEA con el TDAH, controlamos su efecto sobre la estructura del sueño con un grupo control TDAH. Por otro lado, la obtención de grupos TBP y TDDEA libres de comorbilidad psiquiátrica podrían ser poco representativos de ambos trastornos ([Geller *et al.*, 2002b](#)).

El efecto de los síntomas psiquiátricos sobre la estructura del sueño fue evaluado en el Estudio I. Debido a la variabilidad día-a-día de los síntomas psiquiátricos, éstos fueron cuantificados el mismo día de la realización de la prueba.

Debido al escaso tamaño muestral, y como en la mayoría de los estudios del sueño realizados en sujetos con trastorno bipolar, se incluyeron en el estudio los distintos subtipos bipolares. No obstante, en ninguno de los dos estudios se observaron diferencias significativas entre ellos.

Los distintos momentos en el neurodesarrollo y, con una menor evidencia, el sexo de los participantes, pueden afectar la estructura del sueño ([Harvey *et al.*, 2006](#); [Steiger *et al.*, 2010](#)). Por este motivo, en el Estudio I, las PSG's de los

niños y adolescentes sin patología psiquiátrica fueron apareadas por edad y sexo a los grupos TBP y TDAH. No se consideró aparear por edad y sexo a los grupos TBP y TDAH en ninguno de los dos estudios, ni el grupo TBP con el grupo TDDEA en el Estudio II, debido a que los grupos generados hubieran sido probablemente poco representativos (Geller *et al.*, 2002b). Finalmente, el limitado tamaño muestral, nos impidió poder realizar subanálisis por rangos de edad y sexo.

A pesar de que la PSG es considerada la herramienta *gold standard* para el estudio del sueño, existen limitaciones inherentes a ella. Aunque el entorno donde se realizó la PSG fue adecuado, es hospitalario y distinto al habitual del niño y adolescente, produciéndose el denominado “efecto primera noche en laboratorio” por un lado, y suprimiendo las rutinas habituales del joven por el otro (Buysse *et al.*, 2006; Harvey *et al.*, 2006). Además, debemos tener en cuenta que el “efecto primera noche de laboratorio” se ha asociado a una reducción del sueño REM (Carskadon & Dement, 2011). La realización de una PSG consecutiva a la primera o la realización de la prueba en el ámbito domiciliario reducen la posibilidad de aparición de ambos sesgos, no pudiendo realizarse la primera por falta de recursos económicos y la segunda por no disponer en nuestro ámbito del mencionado recurso.

Finalmente, las muestras de ambos estudios, como en la mayoría de estudios del sueño realizados con PSG a sujetos con trastorno bipolar, son pequeñas (Harvey, 2008) debido a que son muestras de difícil reclutamiento.

8.2 Limitaciones específicas para cada uno de los estudios

8.2.1 Limitaciones específicas para el Estudio I

La principal limitación específica del Estudio I es la obtención retrospectiva de los datos del grupo sin patología psiquiátrica así como la ausencia de evaluación neuropsicológica y psicopatológica en este grupo.

8.2.2 Limitaciones específicas para el Estudio II

Debido a la dificultad para la obtención de PSG's en niños y adolescentes sin patología psiquiátrica, el Estudio II se realizó sin un grupo control sano. No obstante, en el Estudio II, y debido a las escasas diferencias reportadas por los estudios en la estructura del sueño entre los grupos TDAH y sanos, consideramos el grupo TDAH_{sc} como el grupo sin patología psiquiátrica ([Choi et al., 2010](#); [Gruber et al., 2009](#)) (ver apartado 2.2.3.3).

9 Conclusiones

9.1 Conclusiones y relación con los objetivos y con las hipótesis iniciales del Estudio I:

Los principales hallazgos del estudio son la diferenciación de la estructura del sueño entre los grupos TBP, TDAH y sin patología psiquiátrica, la modulación de dicha estructura por parte de los síntomas depresivos y ansiosos en el grupo bipolar, la relación de éstos con las variables polisomnográficas y la posible indiferenciación de la estructura del sueño entre los subtipos bipolares.

La diferenciación de la estructura del sueño entre los grupos TBP, TDAH y sin patología psiquiátrica y la posible indiferenciación de la misma entre los subtipos bipolares nos lleva a considerar la posibilidad de que algunas de las variables polisomnográficas puedan constituir marcadores rasgo del TBP. No obstante, otra cuestión distinta es si las variables polisomnográficas que podrían considerarse marcadores rasgo del TBP sufren ligeras modificaciones acordes a las modificaciones de la estructura del sueño durante su tránsito desde la infancia a la adolescencia y a la edad adulta.

En el Estudio I, y a diferencia de la mayoría de los estudios polisomnográficos realizados en adultos con diagnóstico de trastorno bipolar, una menor duración del estadio N2 parece ser la variable polisomnográfica que no sólo diferencia a los niños y adolescentes con TBP de los niños y adolescentes con TDAH y sin patología psiquiátrica sino que además, lo hace con independencia a la sintomatología afectiva o ansiosa acompañante.

Por otro lado, y de forma semejante a los estudios realizados en adultos con diagnóstico de trastorno bipolar, parece ser que, la dREM en niños y adolescentes con TBP es mayor que en los grupos TDAH y sin patología psiquiátrica. Además, la dREM junto a la duración del primer episodio de sueño REM y a la duración del estadio N2, parecen ser las variables polisomnográficas que mayor relación presentan con los síntomas depresivos y ansiosos, con lo que su utilidad como marcadores estado del trastorno debería ser estudiada en muestras más amplias.

A continuación se resumen las conclusiones del Estudio I:

Conclusiones del Estudio I

Los grupos TBP, TDAH y HC presentan una estructura del sueño distinta:

- ✎ $N2\ TBP < N2\ HC$ y $N2\ TBP < N2\ TDAH$
- ✎ $dREM\ TBP > dREM\ HC > dREM\ TDAH$

Los síntomas depresivos y ansiosos modifican la estructura del sueño en el grupo TBP:

- ✎ $TST, SEfic, N2\ grupo\ TBP_{+CMAS-R} < TST, SEfic, N2\ grupo\ HC$
- ✎ $R1, dREM\ grupo\ TBP_{+CMAS-R} > R1, dREM\ grupo\ HC$
- ✎ $TST, N2\ grupo\ TBP_{+CDI} < TST, N2\ grupo\ HC$
- ✎ $R1, dREM\ grupo\ TBP_{+CDI} > R1, dREM\ grupo\ HC$

Los síntomas depresivos y ansiosos se relacionan con variables polisomnográficas:

- ✎ Los síntomas de manía presentan una correlación negativa con R3 y %N1
- ✎ Los síntomas de ansiedad presentan una correlación negativa con %N3 y una correlación positiva con N1, %N1 y dREM

9.2 Conclusiones y relación con los objetivos y con las hipótesis iniciales del Estudio II:

En el Estudio II no encontramos patrones polisomnográficos distintos entre los grupos TBP y TDDEA ni entre los grupos TDDEA y TDAH_{sc} aunque sí existieron diferencias entre los grupos TBP y TDAH_{sc}. La indiferenciación de la dREM entre los grupos TBP y TDDEA bien podría ser debida a un tamaño muestral demasiado pequeño o a su naturaleza afectiva común y a la posibilidad de que, si bien TBP y TDDEA son consideradas entidades clínicas distintas, compartan un mismo patrón polisomnográfico. Por otro lado, la elevada comorbilidad del grupo TDDEA con el TDAH podría haber dificultado la diferenciación entre ambos trastornos, aunque cabe también la posibilidad de que, ciertamente, no existan diferencias entre ambos grupos.

Los síntomas depresivos y ansiosos se relacionan con variables polisomnográficas:

X. ESTRADA 2018 Los síntomas de manía presentan una correlación negativa con R3 y %N1 9 CONCLUSIONES

Los síntomas de ansiedad presentan una correlación negativa con %N3 y una correlación positiva con N1, %N1 y dREM.

A continuación se resumen las conclusiones del Estudio II:

Conclusiones del Estudio II

La estructura del sueño del grupo TDDEA no se diferencia de la de los grupos TBP y TDAH_{SC}.
No obstante:

valores en crudo dREM TBP > dREM TDDEA > dREM TDAH_{SC}

La estructura del sueño del grupo TBP es distinta a la del grupo TDAH_{SC}

dREM TBP > dREM TDAH

En la [Tabla 17](#) se exponen los objetivos, hipótesis y resultados obtenidos en los Estudios I y II.

Tabla 17: Objetivos, hipótesis y resultados obtenidos en los Estudios I y II

Estudio I: TBP vs. TDAH vs. HC					
Objetivos	Hipótesis generadas	Resultados	Hipótesis corroborada	Otros resultados del Estudio I	
<i>Objetivo 1</i>	Realización PSG a TBP	No generada	No aplica	No aplica	
	dREM TBP > dREM HC	Sin diferencias ¹	Parcialmente		
	LatREM TBP < LatREM HC	Sin diferencias	No		
<i>Objetivo 2</i>	PSG TBP vs. HC	SLat TBP > SLat HC	Sin diferencias	No	N2 TBP < N2 HC
	TST TBP _{+CMRS-P} < TST HC	Sin diferencias	No		
	TBT TBP _{+CMRS-P} < TBT HC	Sin diferencias	No		
<i>Objetivo 3</i>	PSG TBP vs. TDAH	dREM TBP > dREM TDAH	dREM TBP > dREM TDAH	Sí	N2 TBP < N2 TDAH R1 TBP > R1 TDAH Sin diferencias en SLat
	LatREM TBP < LatREM TDAH	Sin diferencias	No		
<i>Objetivo 4</i>	PSG TDAH vs. HC	SEfic TDAH < SEfic HC	Sin diferencias	No	dREM TDAH < dREM HC
<i>Objetivo 5</i>	Variables PSG's vs. síntomas afectivos en TBP	Los síntomas de manía se relacionan con variables PSG's	Correlación negativa con R3 y %N1	Sí	
	Los síntomas de depresión se relacionan con variables PSG's	Sin diferencias	No		

Tabla 17: Objetivos, hipótesis y resultados obtenidos en los Estudios I y II
continuación

Estudio I: TBP vs. TDAH vs. HC: Otros resultados del estudio	
CDI TBP > CDI TDAH	
Sin diferencias entre TBP y TDAH en CMRS-P y CMAS-R	
TBP _{+CMRS-P} vs. HC	N2 TBP _{+CMRS-P} < N2 HC
TBP _{+CDI} vs. HC	TST TBP _{+CDI} < TST HC
	N2 TBP _{+CDI} < N2 HC
	R1 TBP _{+CDI} > R1 HC
	dREM TBP _{+CDI} > dREM HC
TBP _{+CMAS-R} vs. HC	TST TBP _{+CMAS-R} < TST HC
	SEfic TBP _{+CMAS-R} < SEfic HC
	N2 TBP _{+CMAS-R} < N2 HC
	R1 TBP _{+CMAS-R} > R1 HC
	dREM TBP _{+CMAS-R} > dREM HC
Correlación de los síntomas de ansiedad en el grupo TBP con variables PSG's	Correlación positiva con N1, %N1 y dREM
	Correlación negativa con %N3

PSG: polisomnografía; HC: PSG's de los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica; TBP_{+CMRS-P}: niños y adolescentes del grupo TBP que obtuvieron mayores puntuaciones en la escala CMRS-P; TBP_{+CDI}: niños y adolescentes del grupo TBP que obtuvieron mayores puntuaciones en la escala CDI; TBP_{+CMAS-R}: niños y adolescentes del grupo TBP que obtuvieron mayores puntuaciones en la escala CMAS-R; REM: duración del sueño REM; %REM: duración del sueño REM en porcentaje sobre TST; dREM: densidad REM; LatREM: latencia a REM; SLat: latencia del sueño; SEfic: eficiencia del sueño; TST: tiempo total de sueño; TBT: tiempo total en cama; N1: duración del estadio N1; %N1: duración del estadio N1 en porcentaje sobre TST; N2: duración del estadio N2; %N3: duración del estadio N3 en porcentaje sobre TST; R1: duración del primer episodio de sueño REM; R3: duración del tercer episodio de

sueño REM; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TBP: Trastorno bipolar pediátrico (TBP-I: TBP tipo I; TBP-II: TBP tipo II); CDI: puntuaciones obtenidas en la escala *Child Depression Inventory*; CMRS-P: puntuaciones obtenidas en la escala *Child Mania Rating Scale-Parent version*; CMAS-R: puntuaciones obtenidas en la escala *Children's Manifest Anxiety Scale-Revised*; ¹ aunque los valores en crudo de la dREM TBP > valores en crudo de la dREM sanos y la dREM en jóvenes con trastorno bipolar con mayores puntuaciones en las escalas de depresión y ansiedad > dREM sanos

Tabla 17: Objetivos, hipótesis y resultados obtenidos en los Estudios I y II
continuación

Estudio II: TBP vs. TDDEA vs. TDAH_{SC}

Objetivos	Hipótesis generadas	Resultados	Hipótesis Corroborada	Otros resultados del Estudio II
<i>Objetivo 1</i>	Realización PSG a TDDEA	No generada	No aplica	1. CDI TBP > CDI TDDEA > CDI TDAH _{SC}
<i>Objetivo 2</i>	PSG TBP vs. PSG TDDEA	Distintos patrones estructura sueño	Sin diferencias ¹	2. dREM TBP > dREM TDDEA > dREM TDAH _{SC} ¹ 3. Sin diferencias dREM entre TBP-I y TBP-II
<i>Objetivo 3</i>	PSG TDDEA vs. PSG TDAH _{SC}	Distintos patrones estructura sueño	Sin diferencias	4. dREM con antidepresivos > dREM sin antidepresivos ² 5. Sin diferencias LatREM entre TBP, TDDEA y TDAH _{SC} 6. LatREM con antipsicóticos < LatREM sin antipsicóticos
<i>Objetivo 4</i>	PSG TBP vs. PSG TDAH _{SC}	Distintos patrones estructura sueño	dREM TBP > dREM TDAH _{SC}	7. LatREM con mal rendimiento escolar > LatREM con buen rendimiento escolar 8. Sin diferencias en la SEfic entre TBP, TDDEA y TDAH _{SC}

PSG: polisomnografía; dREM: densidad REM; LatREM: latencia a REM; SLat: latencia del sueño; SEfic: eficiencia del sueño; TST: tiempo total de sueño; REM: duración del sueño REM; %REM: porcentaje del sueño REM; TBT: tiempo total en cama; TDAH_{SC}: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin comorbilidad psiquiátrica; TBP: Trastorno bipolar pediátrico (TBP-I: TBP tipo I; TBP-II: TBP tipo II); TDDEA: Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo; CDI: puntuaciones obtenidas en la escala *Child Depression Inventory*; ¹ aunque los valores en crudo de la dREM TBP > valores en crudo de la dREM TDDEA; ² aunque pérdida de la relación con el transcurso de los episodios REM

9.3 Conclusiones generales del trabajo

En los dos estudios presentados los niños y adolescentes con TBP obtienen una mayor densidad REM que los niños y adolescentes con los diagnósticos de TDAH, TDDEA y que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica. En ninguno de los dos estudios se han objetivado diferencias entre los grupos respecto a la LatREM.

La revisión de la literatura nos condujo a pensar que la estructura del sueño de los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH sería parecida a la de los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica. Por este motivo, en el Estudio II utilizamos el grupo TDAH sin comorbilidad como grupo control patológico y sano a la vez. No obstante, al realizar la comparación del grupo TDAH (con comorbilidad) *versus* el grupo HC en el Estudio I, ambos grupos se diferenciaron por la dREM. Debido a que la mayoría de los estudios que evalúan la estructura del sueño en niños y adolescentes con TDAH lo hacen en muestras libres de comorbilidad y tratamiento, la diferencia hallada en la estructura del sueño entre los grupos TDAH y HC debemos atribuirla a los trastornos asociados al TDAH y a los fármacos utilizados para su tratamiento.

Sólo dos variables polisomnográficas (%N1 y R3) se correlacionan con los síntomas de manía mientras que ninguna lo hace con los síntomas depresivos. En los estudios realizados en adultos con diagnóstico de trastorno bipolar, la relación de las variables %N1 y R3 con los síntomas de manía es infrecuente mientras que algunos estudios tampoco encuentran asociación alguna entre los síntomas depresivos y las variables polisomnográficas.

No hemos encontrado estudios en adultos con trastorno bipolar que evalúen la relación entre los síntomas ansiosos y las variables polisomnográficas. En el Estudio I, son precisamente los síntomas ansiosos los que de forma más robusta y consistente se asocian con las variables polisomnográficas. Los cambios que acontecen en la estructura del sueño durante el neurodesarrollo ([ver apartado 2.2.2.2.2 y Tabla 4](#)) podrían explicar la falta de consistencia de nuestros resultados con los obtenidos en muestras de adultos con trastorno bipolar.

En ambos estudios, la PSG ha demostrado ser una herramienta útil para diferenciar a los niños y adolescentes con TBP de los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH. Así mismo, la PSG ha demostrado discriminar a los niños y adolescentes con TBP de los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica. Finalmente, en el Estudio II, la PSG no fue capaz de discriminar a los niños y adolescentes con TBP de los niños y adolescentes con TDDEA.

A continuación queremos señalar los principales hallazgos de este trabajo:

El primero es la diferenciación en la estructura del sueño del TBP respecto al TDAH. La importancia de que la PSG sea capaz de diferenciar el TBP del TDAH radica en que el segundo es el trastorno psiquiátrico que más dificultades de diagnóstico diferencial plantea con el TBP en la práctica clínica habitual ([ver apartado 2.1.2.5](#)).

El segundo, el grupo TBP presenta una mayor dREM que el resto de grupos.

El tercero, la robustidad y consistencia del estadio N2 como variable que diferencia los grupos TBP, TDAH y HC independientemente de los síntomas psiquiátricos acompañantes. No obstante, la no diferenciación del %N2 entre los grupos resta significación al hallazgo. El estadio N2 se ha asociado a una función restaurativa del organismo ([De Gennaro & Ferrara, 2003](#); [Hayashi et al., 2005](#)) y requiere de un estudio en mayor profundidad en el contexto del TBP.

El cuarto, la falta de consistencia entre los resultados obtenidos en estudios realizados en adultos con trastorno bipolar y nuestros resultados en relación a la asociación entre los síntomas maníacos y las variables psicopatológicas. Esta diferencia se deba probablemente al efecto del neurodesarrollo debido a que la edad es el factor que de forma más robusta modifica la estructura del sueño ([Carskadon & Dement, 2011](#)). El estudio de la relación entre los síntomas afectivos y ansiosos y las variables polisomnográficas podría ayudarnos a anticiparnos a la aparición de los episodios afectivos (variables polisomnográficas como marcadores estado).

El quinto, la inexistencia de diferencias entre las variables polisomnográficas de los subtipos bipolares permite plantear la posibilidad de considerarlas como marcadores rasgo del TBP. No obstante, debido al reducido tamaño del grupo TBP, este hallazgo debería ser replicado con un grupo TBP de mayor tamaño.

En el contexto actual, en el que parece que las fronteras del TBP se difuminen, creemos más necesario que nunca encontrar biomarcadores que nos ayuden a diferenciar el TBP de otros trastornos psiquiátricos de característica aparición durante la edad pediátrica. Los resultados preliminares del trabajo permiten plantear la posibilidad de considerar la dREM, el estadio N2 y R1 como biomarcadores del TBP. Es necesario su estudio a partir de muestras más amplias y controlar el efecto psicofarmacológico y de la comorbilidad sobre la estructura del sueño para seguir avanzando en este campo.

A continuación se resumen las conclusiones generales del trabajo:

Conclusiones generales del trabajo

El grupo TBP presenta una mayor dREM que los grupos TDAH, TDDEA y HC

 ¿Podrían la dREM, el estadio N2 y R1 considerarse biomarcadores del TBP?

Los grupos TBP, TDAH, TDDEA y HC no presentan diferencias en la LatREM

El grupo TDAH presenta una estructura del sueño distinta al grupo HC

Los síntomas de manía y ansiedad, a diferencia de los síntomas depresivos, se relacionan con las variables polisomnográficas

 ¿Puede el efecto del neurodesarrollo explicar las diferencias respecto a los resultados reportados en los estudios realizados a adultos con trastorno bipolar?

La PSG es una herramienta que diferencia a los grupos TBP, TDAH y HC

El papel del estadio N2 en el TBP y las diferencias polisomnográficas entre los subtipos bipolares deben ser estudiados con mayor profundidad

9.4 Implicaciones del trabajo sobre la etiopatogenia, diagnóstico e intervención en el Trastorno bipolar pediátrico

El estudio del sueño realizado a niños y adolescentes con TBP a través de PSG podría proporcionarnos un marco teórico para avanzar en tres direcciones:

9.4.1 El sueño como causa etiopatogénica del Trastorno bipolar pediátrico

Un aumento en la actividad del sueño REM, es decir, la disminución de la latencia a REM y el aumento de la densidad REM han sido propuestas como marcadores específicos para los trastornos afectivos ([Hudson *et al.*, 1988](#); [Ritter *et al.*, 2012](#)). El estudio del sueño (especialmente el del sueño REM) y el de su sustrato fisiológico podría ayudarnos a comprender mejor la etiopatogenia del TBP debido a la relación existente entre la regulación del ánimo y la del sueño. La regulación de ambos procesos parece estar relacionada y el neurotransmisor serotonina podría tener un papel relevante en dicha relación ([Harvey, 2008](#)).

Tres conjuntos de evidencia podrían explicar el mecanismo por el cual el sueño podría contribuir en la etiopatogenia del TBP: la vulnerabilidad genética, los ritmos circadianos y el sueño en sí mismo ([Milhiet *et al.*, 2011](#)). Actualmente es conocida la relación existente entre algunos genes y la regulación de los ritmos circadianos por un lado, y se han identificado alteraciones en algunos de estos genes en pacientes con trastorno bipolar por el otro. La evidencia que implica a los ritmos circadianos en la etiopatogenia del trastorno bipolar se basa en: 1. la hipersensibilidad del trastorno bipolar a la luz; 2. la melatonina y el cortisol, ambos moduladores del ciclo sueño-vigilia, podrían presentar ritmicidades distintas en pacientes con trastorno bipolar; 3. el efecto terapéutico del litio podría deberse a un efecto sobre los ritmos circadianos y la expresión de ciertos genotipos relacionados con los ritmos circadianos reducir la eficacia del mismo; 4. los eventos vitales negativos podrían incidir directamente sobre los ritmos circadianos facilitando, en aquellos sujetos vulnerables, una

descompensación afectiva; y 5. la privación parcial o total de sueño mejora la sintomatología depresiva en pacientes con trastorno bipolar.

9.4.2 La densidad REM como biomarcador para el diagnóstico del Trastorno bipolar pediátrico

National Institutes of Health Biomarkers definió en el año 1998 el término biomarcador como una característica medible y evaluable objetivamente indicativa de un proceso biológico normal, de un proceso patológico o de una respuesta al tratamiento farmacológico en el contexto de una intervención terapéutica (Strimbu & Tavel, 2010). De este modo, los biomarcadores pueden ser útiles en los procesos diagnósticos, en los procesos de estadiaje de una enfermedad, en los procesos de pronóstico y en los procesos de monitorización de respuesta a una intervención terapéutica concreta.

Entendiendo el sueño como un proceso fisiológico intrínseco del cerebro y la dREM como un porcentaje que determina el número de movimientos oculares rápidos presentes/ausentes que se producen durante el sueño REM fisiológico, entendemos que la dREM es una variable biológica que cumple los requisitos necesarios para poder ser considerada como biomarcador. Dicho esto, consideramos que el estudio de la dREM podría ayudarnos a diagnosticar el TBP por un lado, y diferenciarlo de otros trastornos psiquiátricos propios de la edad pediátrica, por el otro. Además, los biomarcadores pueden ser herramientas útiles para aquellos trastornos que presentan una elevada complejidad diagnóstica (ver apartado 2.1.2). No obstante, para la utilización de la dREM como biomarcador, es necesario la realización de estudios polisomnográficos con muestras más numerosas de niños y adolescentes con TBP para evaluar la distribución de dicha variable.

9.4.3 El sueño y su sustrato fisiológico como alternativas de tratamiento en el Trastorno bipolar pediátrico

En tercer y último lugar podemos considerar el sueño y la fisiología que lo relaciona con el estado de ánimo como un campo de intervención en el TBP con posibilidades terapéuticas escasamente exploradas. Diferentes tipos de intervenciones podrían ayudarnos en el tratamiento del TBP:

- A pesar de existir suficiente evidencia como para afirmar que la privación de sueño podría ser un tratamiento rápido y eficaz para los episodios depresivos en el trastorno bipolar (Colombo *et al.*, 1999; Kasper & Wehr, 1992; Wirz-Justice & Van den Hoofdakker, 1999; Wu & Bunney, 1990) ésta es aún considerada una práctica o enfoque novedoso limitándose su uso y desarrollo (APA, 2013). Por otro lado, faltan datos como para afirmar que la inducción de sueño pudiera mejorar la sintomatología depresiva (ver apartados 2.2.3.1.1 y 2.2.3.1.2).
- La pérdida de sueño se ha relacionado directamente con la aparición de síntomas maníacos (Bauer *et al.*, 2008; Gruber *et al.*, 2009; Houston *et al.*, 2007; Leibenluft *et al.*, 1996; Perlman *et al.*, 2006; Wehr *et al.*, 1982). Por lo tanto, su prevención y/o tratamiento debería prevenir la aparición de los mencionados síntomas. Su prevención puede llevarse a cabo actuando directamente sobre los ritmos circadianos. Uno de los marcos teóricos para actuar sobre los ritmos circadianos se fundamenta en la observación de un aumento de las recurrencias afectivas en el trastorno bipolar secundarias a los eventos sociales disruptivos del ritmo circadiano (Levenson *et al.*, 2015). En este contexto, un estudio preliminar en el que se intervino sobre la estabilización de los ritmos circadianos y las relaciones interpersonales (*Interpersonal and Social Rhythm Therapy*) en adolescentes sin TBP pero con un familiar de primer grado con diagnóstico de trastorno bipolar, obtuvo resultados positivos (Goldstein *et al.*, 2014). Cuando la pérdida de sueño es secundaria a un episodio de manía, la FDA aprueba el uso de antipsicóticos atípicos para su tratamiento en niños y adolescentes con

TBP (Goldstein *et al.*, 2017). Finalmente, el tratamiento de la pérdida de sueño en niños y adolescentes podría ser un factor protector para el desarrollo de sintomatología afectiva y ansiosa y ejercer un efecto beneficioso sobre la neurocognición (AACAP, 2017; Dewald *et al.*, 2010; Emslie *et al.*, 2001; Goldman-Mellor *et al.*, 2015; Kelly *et al.*, 2014; Shanahan *et al.*, 2014).

10 Futuras líneas de investigación

A partir del apartado 9.4 se extraen futuras líneas de investigación:

- Los valores de la dREM fueron mayores en el grupo TBP que en los otros grupos a estudio. Consideramos necesario aumentar el tamaño muestral con tres objetivos principales. El primer objetivo es obtener una mayor diferenciación de los valores de la dREM entre los grupos estudiados. El segundo es estudiar el comportamiento en la distribución de los valores de la dREM entre los distintos grupos. Por último, debido al hallazgo de la reducción en la duración del estadio N2 en el grupo TBP (aunque no la del %N2) y a la escasez de estudios realizados en población pediátrica, un tercer objetivo es explorar si, a diferencia de la mayoría de los hallazgos reportados en los estudios realizados en adultos con trastorno bipolar, el %N2 en jóvenes con TBP es también menor que el de los controles sanos.
- Especialmente interesantes nos parecen los resultados obtenidos por Patricia Novo Navarro en su trabajo de tesis doctoral “Desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular; ensayo piloto en pacientes con trastorno bipolar, hipótesis de funcionamiento y revisión sistemática” ([Universitat Autònoma de Barcelona, 2017](#)). El tratamiento psicoterapéutico *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (EMDR) fue desarrollado inicialmente por Francine Shapiro ([Shapiro, 1989](#)) para el tratamiento de adultos con Trastorno por estrés post-traumático (TEPT). El objetivo de dicha intervención psicoterapéutica es el de producir una desensibilización de los recuerdos traumáticos y un reprocesamiento o integración de los mismos dentro de los recuerdos biográficos normalizados. En este contexto, los trabajos que sustentan la hipótesis de la respuesta de relajación asocian el movimiento ocular realizado durante la intervención EMDR con cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo ([Elofsson et al., 2008](#); [Schubert et al., 2011](#)) y sugieren que dichos movimientos podrían inducir un estado neurobiológico parecido al producido durante el sueño REM ([Stickgold,](#)

2002). Cabe recordar que el sueño REM se caracteriza por una actividad eléctrica registrada en el EEG parecida a la que se obtiene durante el estado de vigilia junto a un componente fásico de movimientos oculares (ver apartado 2.2.2.2.3). La presencia de alteraciones del sueño en pacientes con TEPT (Pawlik *et al.*, 2005) y su mejoría tras la administración de EMDR (Raboni *et al.*, 2014) sería la argumentación de los seguidores de la hipótesis de la respuesta de relajación como marco teórico explicativo del efecto producido por el movimiento ocular durante la realización de EMDR. Actualmente ya existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados con prometedores resultados utilizando EMDR en población pediátrica (Moreno-Alcázar *et al.*, 2017; Rodenburg *et al.*, 2009) y una evidencia preliminar de su efecto sobre el trastorno bipolar (Oh & Kim, 2010). Se considera que el tratamiento con EMDR en el trastorno bipolar podría ser útil en base a dos preceptos. El primero es que los sujetos con trastorno bipolar parecen presentar una mayor prevalencia de eventos vitales negativos (Etain *et al.*, 2008) y el segundo es que el curso del trastorno parece ser más pernicioso en aquellos sujetos con trastorno bipolar con antecedentes personales de haber sufrido eventos vitales negativos (Etain *et al.*, 2013). Los estudios realizados por Novo y colaboradores (2014) y Landin-Romero y colaboradores (2013) aportan evidencia del efecto de la EMDR sobre la sintomatología afectiva y su fisiología asociada. En un estudio controlado y aleatorizado de 20 adultos con diagnóstico de trastorno bipolar en fase interepisódica con antecedentes personales de eventos traumáticos se testó la eficacia de la intervención EMDR respecto a la intervención psicoterapéutica convencional. El resultado del estudio fue que los participantes que habían recibido tratamiento con EMDR presentaron una mejoría en la sintomatología depresiva e hipomaníaca respecto a los participantes a los que no se les administró EMDR (Novo *et al.*, 2014). Para poder explicar el efecto estabilizador del ánimo producido por la EMDR un estudio de un único caso de paciente adulto con trastorno bipolar en fase interepisódica y con antecedentes personales de eventos traumáticos realizado con resonancia magnética funcional reportó que la mejoría de la sintomatología afectiva al recibir

EMDR se acompañaba también de una mejoría en el fallo de desactivación de la cara medial del córtex frontal característico de los sujetos con trastorno bipolar (Landin-Romero *et al.*, 2013). Extrapolando al sueño los resultados obtenidos en los estudios mencionados ¿Podríamos efectivamente comparar el estado neurobiológico inducido con la intervención EMDR al inducido durante el sueño REM? Y si así fuera ¿Podríamos extrapolar al sueño REM el aparente efecto beneficioso de la intervención EMDR sobre el ánimo y su fisiopatología subyacente? Es decir, ¿Podríamos afirmar que el sueño REM, como la EMDR, ejerce un efecto estabilizador del ánimo y un efecto reparador sobre la desactivación de la cara medial del córtex frontal?, ¿Podríamos relacionar este efecto reparador producido por el sueño REM (o la EMDR) como responsable directo de la mejoría afectiva en el trastorno bipolar? Recordando que la dREM no es sino un porcentaje que recoge la cantidad de movimientos oculares rápidos presentes/ausentes durante registros de 5 segundos de sueño REM, y considerando que los resultados de nuestro trabajo indican valores de dREM mayores en niños y adolescentes con TBP respecto a los otros grupos ¿Podríamos considerar que un mayor valor de la dREM en niños y adolescentes con TBP sería reflejo de un intento de reparación por parte del propio organismo del córtex frontal y, por tanto, de la restauración del ánimo? Y finalmente ¿Tendrán las intervenciones o sustancias potenciadoras del componente fásico del sueño REM un efecto restablecedor sobre la funcionalidad del córtex frontal y del ánimo?

- Si consideramos la dREM como biomarcador del TBP y, su aumento, consecuencia de un intento de reparación por parte del propio organismo en el proceso de desactivación del córtex frontal, en aquellos niños y adolescentes con elevado riesgo para desarrollar TBP pero sin presentar todavía su clínica característica (es decir, aquellos hijos de padres con trastorno bipolar con diagnósticos psiquiátricos distintos al de TBP) ¿Podríamos esperar encontrar unos valores de dREM intermedios entre los niños y adolescentes con TBP y los controles sanos?. A nivel polisomnográfico, probablemente dicho estudio sería preferible realizarlo en aquellos hijos de sujetos con trastorno bipolar que no presentaran ningún trastorno psiquiátrico asociado debido a que el estudio de aquellos hijos de sujetos con trastorno bipolar que ya presentaran algún tipo de trastorno psiquiátrico podría resultar en un r-PSG alterado por la presencia del propio trastorno psiquiátrico ya existente. No obstante, la selección de una muestra de hijos de sujetos con trastorno bipolar sin diagnóstico psiquiátrico alguno plantearía dos problemas principales. En primer lugar, y siguiendo la hipótesis de trabajo, si el aumento de la dREM fuera efectivamente consecuencia de un proceso de autoreparación de la disfuncionalidad del córtex frontal, no tendría sentido estudiarla en aquellos sujetos que, aunque hijos de padres con trastorno bipolar, no presentaran trastorno psiquiátrico alguno. En segundo lugar, no todos los hijos de sujetos con trastorno bipolar desarrollarán el trastorno ([Goldstein et al., 2017](#)), por lo tanto, podríamos estar estudiando a niños y adolescentes que si bien presentaran antecedentes familiares de trastorno bipolar, fueran sanos.

- Para el estudio del sustrato neurofisiológico a partir del cual el sueño REM podría restablecer el ánimo y la funcionalidad del córtex frontal sería necesaria la realización de una resonancia magnética funcional a un grupo de niños y adolescentes con TBP a los que se les administrara previamente una intervención con efecto potenciador sobre el componente fásico del sueño REM o con un efecto simulador del propio sueño REM ([Landin-Romero et al., 2013](#); [Novo et al., 2014](#)). Los objetivos del estudio serían evaluar la respuesta clínica por un lado, y los

cambios neurofuncionales sobre el córtex frontal por el otro, al comparar al grupo sometido a la intervención específica *versus* al grupo control no sometido a dicha intervención. La hipótesis del estudio sería que la intervención, potenciadora del sueño REM o con una función “sueño REM-*like*” (en función de la intervención administrada), mejora la sintomatología afectiva por un lado, y la funcionalidad del córtex frontal por el otro.

- Para el estudio de los biomarcadores estado en el trastorno bipolar es necesario el estudio de grupos con edades más homogéneas. Formulamos esta afirmación debido a que la falta de relación entre los síntomas de manía y las variables polisomnográficas observada en nuestro estudio, sea debida probablemente a los distintos momentos del neurodesarrollo de los participantes.

Otros estudios que se desprenden del presente trabajo son:

- Estudio comparativo entre la estructura del sueño del grupo TDAH con comorbilidad (Estudio I) *versus* la estructura del sueño del grupo TDAH_{sc} (Estudio II). Este estudio podría ayudarnos a determinar si la comorbilidad asociada al TDAH puede o no modificar la estructura del sueño. En el Estudio I, los Trastornos de ansiedad, el TND y el TC se presentaron de forma comórbida al TDAH. Consideramos además, que este estudio podría ampliar el conocimiento acerca de aquellos trastornos psiquiátricos con capacidad para poder modificar la estructura del sueño.
- Comparar la estructura del sueño de los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica con la estructura del sueño de los jóvenes con diagnóstico de TDDEA.

A Apéndice

A.1 Clasificación del Trastorno bipolar pediátrico

A.1.1 Subtipos de Trastorno bipolar pediátrico y trastornos relacionados definidos por el DSM-5 (APA, 2013)

Subtipo TBP	Características clínicas
Trastorno bipolar pediátrico tipo I	Se necesita al menos un episodio de manía a lo largo de la vida para su diagnóstico
Trastorno bipolar pediátrico tipo II	Se necesita al menos un episodio de hipomanía actual o pasado y un episodio de depresión mayor actual o pasado para su diagnóstico
Ciclotimia	<p>En niños y adolescentes (a diferencia de los adultos) se necesita al menos un año con síntomas de hipomanía y depresivos sin llegar a cumplir criterios como para poder ser considerados episodios</p> <p>Los síntomas están presentes al menos durante la mitad del año y sin un período mayor a dos meses libre de síntomas</p> <p>Nunca se han cumplido los criterios para un episodio de manía, hipomanía o de depresión mayor</p> <p>El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica o psiquiátrica</p> <p>Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento (escolar, familiar, social)</p>

A.1.1 Subtipos de Trastorno bipolar pediátrico y trastornos relacionados definidos por el DSM-5 (APA, 2013)

continuación

Trastorno bipolar pediátrico y trastorno relacionado inducido por sustancias/medicamentos	<p>Episodio de manía o hipomanía, con o sin estado de ánimo deprimido, o disminución notable del interés o placer por todas o casi todas las actividades que ocurre en coincidencia con la abstinencia o el inicio de consumo de una sustancia/medicamento capaz de producir la sintomatología afectiva presentada</p> <p>El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional</p> <p>El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento (escolar, familiar, social)</p>
Trastorno bipolar pediátrico y trastorno relacionado debido a otra afección médica	<p>Episodio de manía con evidencia de ser consecuencia de otra afección médica y que no se explica mejor por otro trastorno mental ni se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional</p> <p>El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento (escolar, familiar, social) o requiere hospitalización</p>
Otro Trastorno bipolar pediátrico y trastorno relacionado especificado	<p>Predominan los síntomas de trastorno bipolar que causan malestar clínicamente significativo o deterioro social pero que no cumplen los criterios para ninguno de los trastornos de la categoría diagnóstica del Trastorno bipolar pediátrico y trastorno relacionado. En esta categoría el clínico opta por comunicar el motivo específico por el que la presentación no cumple los criterios de un trastorno bipolar. Algunos ejemplos son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. episodio de hipomanía de corta duración (< 4 días) y depresión mayor 2. episodios de hipomanía con insuficientes síntomas y depresión mayor 3. uno o más episodios recurrentes de hipomanía sin depresión mayor 4. ciclotimia corta duración (< 12 meses)

A.1.1 Subtipos de Trastorno bipolar pediátrico y trastornos relacionados definidos por el DSM-5 (APA, 2013)

continuación

Trastorno bipolar pediátrico y trastorno relacionado no especificado (TBP-NE)

Predominan los síntomas de trastorno bipolar que causan malestar clínicamente significativo o deterioro social pero que no cumplen los criterios para ninguno de los trastornos de la categoría diagnóstica del Trastorno bipolar pediátrico y trastorno relacionado. En esta categoría el clínico opta por no comunicar el motivo específico por el que la presentación no cumple los criterios de un trastorno bipolar o no es posible recopilar la información necesaria para realizar el diagnóstico de cualquiera de las otras categorías

A.1.2 Criterios diagnósticos del Trastorno bipolar pediátrico definidos por el DSM-5 (APA, 2013)

Tipo de Episodio	Criterios Diagnósticos
Manía	<p>Criterio A: ánimo expansivo/eufórico (+3) o irritable (+4), y aumento anormal y persistente de la actividad o de la energía dirigida a un objeto > 1 semana, la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se requiere hospitalización)</p> <p>Criterio B: 1. grandiosidad o autoestima exagerada; 2. ↓ necesidad de sueño; 3. verborrea o ↑ presión del habla; 4. fuga de ideas o taquipsiquia; 5. distraibilidad; 6. ↑ actividad dirigida hacia un objeto o agitación psicomotriz; 7. excesiva implicación en actividades placenteras que conllevan un riesgo (indiscreciones sexuales, aumento de gastos)</p> <p>Criterio C: alteración grave del estado de ánimo que causa deterioro del funcionamiento (escolar, familiar, social) o que requiere hospitalización</p> <p>Criterio D: el episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica</p>
Hipomanía (≥ 4 días)	<p>Produce un cambio notorio en el comportamiento aunque no existe deterioro escolar, familiar ni social importante</p>

A.1.2 Criterios diagnósticos del Trastorno bipolar pediátrico definidos por el DSM-5 (APA, 2013)

continuación

<p>Depresión mayor</p>	<p>Presencia casi diaria y durante la mayor parte del día de al menos 5 de los siguientes síntomas durante el mismo período de 2 semanas en el que uno de los síntomas debe ser 1 o 2.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. estado de ánimo triste, vacío, sin esperanza o irritable; 2. anhedonia o pérdida de interés por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días; 3. ↑ ó ↓ peso/apetito; 4. insomnio o hipersomnias; 5. enlentecimiento psicomotor o agitación; 6. fatiga o pérdida de energía; 7. sentimientos de inutilidad o culpa; 8. problemas de concentración o indecisión. 9. ideas recurrentes de muerte o suicidio <p>Criterio B: marcada afectación en el funcionamiento (escolar, familiar, social)</p> <p>Criterio C: el episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica</p>
<p>Episodio mixto (eliminado del DSM-5)</p>	<p>Aunque se añade como nuevo especificador, “con características mixtas” que puede aplicarse a los episodios de manía, hipomanía y depresivos</p>

A.2 Criterios diagnósticos del Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo definidos por el DSM-5 (APA, 2013)

Criterio A: estallidos coléricos graves y recurrentes verbales y conductuales de intensidad o duración desproporcionada al estímulo que lo genera

Criterio B: estallidos coléricos no congruentes con el grado de desarrollo

Criterio C: estallidos coléricos en término medio con una frecuencia ≥ 3 /semana

Criterio D: estado de ánimo persistentemente irritable durante la mayor parte del día, casi todos los días, objetivable por terceros

Criterio E: duración de los criterios A-D ≥ 12 meses sin un período ≥ 3 meses libre de estos síntomas

Criterio F: presencia de los criterios A y D en al menos 2 contextos y graves en al menos uno

Criterio G: diagnóstico en ≥ 6 años y en ≤ 18 años

Criterio H: criterios A-E deben estar presentes antes de los 10 años

Criterio I: un episodio de manía/hipomanía que cumpla el criterio temporal definido por el episodio excluye su diagnóstico (no obstante, son compatibles con el diagnóstico episodios de duración menor a 1 día)¹

Criterio J: los estallidos coléricos no se producen sólo durante un episodio depresivo mayor ni pueden ser mejor explicados por otro trastorno mental (autismo, trastorno por estrés postraumático, ansiedad de separación o distimia)²

Criterio K: los síntomas no son atribuibles a los efectos de una sustancia o a una afección médica

¹ Manía ≥ 7 días (o cualquier duración si requiere hospitalización) e hipomanía ≥ 4 días

² Este diagnóstico no puede coexistir con: el Trastorno negativista desafiante, el Trastorno explosivo intermitente ni con el Trastorno bipolar pediátrico

A.3 Clasificación del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

A.3.1 Criterios diagnósticos del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad definidos por el DSM-5 (APA, 2013)

Criterio A: patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, que se caracteriza por (1) y/o (2):

(1) Inatención: presenta con frecuencia seis (o más) (en ≥ 17 años se requieren ≥ 5 síntomas) de los siguientes síntomas (durante al menos 6 meses) en un grado discordante con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales: 1. falla en prestar la debida atención a detalles o por descuido comete errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades; 2. tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas; 3. parece no escuchar cuando se le habla directamente; 4. no sigue las instrucciones y no termina los deberes/tareas escolares/laborales ni los quehaceres diarios; 5. tiene dificultad para organizar tareas y actividades; 6. evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta/colaborador en iniciar tareas que requieran de un esfuerzo mental sostenido; 7. pierde cosas necesarias para sus tareas o actividades habituales; 8. se distrae fácilmente con estímulos externos; 9. olvida actividades cotidianas

(2) Hiperactividad e impulsividad: presenta con frecuencia seis (o más) (en ≥ 17 años se requieren ≥ 5 síntomas) de los siguientes síntomas (durante al menos 6 meses) en un grado discordante con el nivel de desarrollo y que afecta directamente a las actividades sociales y académicas/laborales: 1. juguetea con o golpea las manos o los pies o se retuerce en el asiento; 2. se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado; 3. corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado (en adolescentes puede limitarse a estar inquieto); 4. es incapaz de jugar o centrarse en actividades recreativas; 5. está "ocupado," actuando como si "lo impulsara un motor"; 6. habla excesivamente; 7. responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta; 8. le es difícil esperar su turno; 9. interrumpe o se inmiscuye en conversaciones/asuntos de terceros (en adolescentes puede inmiscuirse o adelantarse a lo que otros hacen)

Criterio B: algunos síntomas de inatención o hiperactividad-impulsividad están presentes antes de los 12 años

Criterio C: varios síntomas de inatención o hiperactividad-impulsividad están presentes en dos o más contextos

Criterio D: los síntomas interfieren con el funcionamiento académico, laboral, o social o reducen su calidad

Criterio E: los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de una esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental

A.3.2 Subtipos de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad definidos por el DSM-5 (APA, 2013)

TDAH con presentación combinada	Criterio A1 (inatención) + Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses
TDAH con presentación predominante con falta de atención	Criterio A1 (inatención) sin Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses
TDAH con presentación predominante hiperactiva/impulsiva	Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) sin Criterio A1 (inatención) durante los últimos 6 meses
Otro trastorno por déficit de atención con hiperactividad especificado	Predominan los síntomas característicos de TDAH que causan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento, pero sin cumplir todos los criterios del TDAH o de ninguno de los trastornos de la categoría diagnóstica de los trastornos del neurodesarrollo. Esta categoría se utiliza cuando el clínico opta por comunicar el motivo específico por el que la presentación no cumple los criterios TDAH o de algún trastorno específico del neurodesarrollo
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado	Predominan los síntomas característicos de TDAH que causan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento, pero sin cumplir todos los criterios del TDAH o de ninguno de los trastornos de la categoría diagnóstica de los trastornos del neurodesarrollo. Esta categoría se utiliza cuando el clínico opta por no comunicar el motivo específico por el que la presentación no cumple los criterios TDAH o de algún trastorno específico del neurodesarrollo, e incluye presentaciones en las que no existe suficiente información para hacer un diagnóstico más específico

A.4 Trastornos del sueño-vigilia

A.4.1 Criterios diagnósticos del Trastorno de insomnio definidos por el DSM-5 (APA, 2013)

Criterio A: predominante insatisfacción por la cantidad o la calidad del sueño, asociada a uno (o más) de los síntomas siguientes: 1. dificultad para iniciar el sueño (en niños puede ponerse de manifiesto por la dificultad para iniciar el sueño sin la intervención del cuidador); 2. dificultad para mantener el sueño (despertares frecuentes o problemas para volver a conciliar el sueño después de despertar) (en niños puede ponerse de manifiesto por la dificultad para volver a conciliar el sueño sin la intervención del cuidador); 3. despertar pronto por la mañana con incapacidad para volverse a dormir

Criterio B: la alteración del sueño causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral, educativo, académico, del comportamiento u otras áreas importantes del funcionamiento

Criterio C: la dificultad del sueño se produce al menos tres noches a la semana

Criterio D: la dificultad del sueño está presente durante un mínimo de tres meses (el insomnio agudo y de corta duración, que dura menos de tres meses pero que cumple los restantes criterios, se codifica como otro trastorno de insomnio especificado)

Criterio E: la dificultad del sueño se produce a pesar de las condiciones favorables para dormir

Criterio F: el insomnio no se explica mejor por otro trastorno del sueño-vigilia y no se produce exclusivamente en el curso de otro trastorno del sueño-vigilia

Criterio G: el insomnio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia

Criterio H: la coexistencia de trastornos mentales y afecciones médicas (que deben especificarse) no explica adecuadamente la presencia predominante del insomnio

A.4.2 Criterios diagnósticos del Trastorno de hipersomnia definidos por el DSM-5 (APA, 2013)

Criterio A: somnolencia excesiva (hipersomnia) a pesar de haber dormido durante un período principal que dura al menos siete horas, con uno o más de los síntomas siguientes: 1. períodos recurrentes de sueño o de caerse de sueño en el mismo día; 2. un episodio principal de sueño prolongado de más de nueve horas diarias que no es reparador; 3. dificultad para estar totalmente despierto después de un despertar brusco

Criterio B: se produce al menos tres veces a la semana durante un mínimo de tres meses

Criterio C: se acompaña de malestar significativo o deterioro en lo cognitivo, social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

Criterio D: no se explica mejor por otro trastorno del sueño-vigilia y no se produce exclusivamente en el curso de otro trastorno del sueño-vigilia

Criterio E: no puede atribuirse a los efectos fisiológicos de una sustancia

Criterio F: la coexistencia de trastornos mentales y médicos (que deben especificarse) no explica adecuadamente la presencia predominante de hipersomnia

A.5 Características polisomnográficas del sueño No REM y del sueño REM (Winkelman & Plante, 2010)

Estadio	EEG	EOG	EMG	SUBJETIVO
				↓ alerta
				ideaciones sueño-like
N1	Ondas de baja amplitud (voltaje) Ritmo theta (4-7 Hz) Ondas Vértex (≤ 0.5 seg)	Presentes (lentos)	Leve ↓ de la actividad tónica muscular	alucinación hipnagógica contracciones musculares
				puede existir durante el día en individuos somnolientos (segundos)
N2	Ondas de baja amplitud (voltaje) Husos del sueño (ráfagas de 11-16 Hz) Complejos K (ondas bifásicas de duración ≥ 0.5 seg)	Ausentes	Mayor ↓ de la actividad tónica muscular	
N3 (SWS)	Ondas de alta amplitud ($> 75 \mu V$), lentas (≤ 2 Hz), de duración $\geq 20\%$ de un <i>epoch</i>	Ausentes	Actividad tónica muscular baja	
			Atonía muscular (componente tónico)	
REM	Ondas de baja amplitud (voltaje) Ondas en sierra dentada (<i>saw-tooth</i> , 2-6 Hz) Predomina el ritmo theta	Movimientos oculares rápidos	+ Contracciones (componente fásico)	Sueños

EEG: electroencefalograma; EOG: electrooculograma; EMG: electromiograma; SWS: *Slow Wave Sleep*; REM: *Rapid Eye Movement*

A.6 Hipótesis del trabajo

A.6.1 Hipótesis del Estudio I:

- *Hipótesis nula 1:* los niños y adolescentes con trastorno bipolar presentan una mayor densidad REM que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.
- *Hipótesis nula 2:* los niños y adolescentes con trastorno bipolar presentan una menor latencia a REM que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.
- *Hipótesis nula 3:* los niños y adolescentes con trastorno bipolar presentan una mayor latencia del sueño que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.
- *Hipótesis nula 4:* los niños y adolescentes con trastorno bipolar con una mayor severidad de síntomas de manía presentan un menor tiempo total de sueño que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.
- *Hipótesis nula 5:* los niños y adolescentes con trastorno bipolar con una mayor severidad de síntomas de manía presentan un menor tiempo total en cama que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.
- *Hipótesis nula 6:* los niños y adolescentes con trastorno bipolar presentan una mayor densidad REM que los niños y adolescentes con TDAH.
- *Hipótesis nula 7:* los niños y adolescentes con trastorno bipolar presentan una menor latencia a REM que los niños y adolescentes con TDAH.
- *Hipótesis nula 8:* los niños y adolescentes con TDAH presentan una menor eficiencia del sueño que los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.
- *Hipótesis nula 9:* los síntomas de manía en niños y adolescentes con trastorno bipolar se relacionan con variables polisomnográficas.
- *Hipótesis nula 10:* los síntomas de depresión en niños y adolescentes con trastorno bipolar se relacionan con variables polisomnográficas.

A.6.2 Hipótesis del Estudio II:

- *Hipótesis nula 1:* los niños y adolescentes con trastorno bipolar y los niños y adolescentes con TDDEA presentan distinta estructura del sueño.
- *Hipótesis nula 2:* los niños y adolescentes con TDDEA y los niños y adolescentes con TDAH sin comorbilidad psiquiátrica presentan distinta estructura del sueño.
- *Hipótesis nula 3:* los niños y adolescentes con trastorno bipolar y los niños y adolescentes con TDAH sin comorbilidad psiquiátrica presentan distinta estructura del sueño.

A.7 Efecto de los psicofármacos sobre el registro polisomnográfico en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos: una revisión sistemática

A.7.1 Metodología:

A.7.1.1 Selección de los estudios:

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de las bases de datos *PubMed* y *PsycINFO* entre febrero y marzo de 2017 combinando los siguientes conjuntos de palabras clave con las palabras clave *child*, *adolescents* y *clinical trials*:

- *polysomnography* O *sleep monitoring* O *somnography* O *sleep architecture* O *REM sleep* O *stage R* O *paroxistic sleep* O *stage 1 NREM sleep* O *stage 2 NREM sleep* O *stage 3 NREM sleep* O *stage 4 NREM sleep* O *slow-wave sleep* O *SWS* O *deep sleep*.
- *psychopharmacology* O *stimulant medication* O *methylphenidate* O *lisdexamfetamine* O *non stimulant medication* O *atomoxetine* O *antipsychotics* O *risperidone* O *aripiprazole* O *paliperidone* O *olanzapine* O *quetiapine* O *antiepileptics* O *valproic acid* O *levetiracetam* O *topiramate* O *carbamazepine* O *clonazepam* O *antidepressants* O *fluoxetine* O *sertraline* O *citalopram* O *escitalopram* O *venlafaxine* O *lithium*.
- *mental disorders* O *attention deficit hyperactivity disorder* O *ADHD* O *autism disorder* O *anxiety disorders* O *adaptive disorders* O *conduct disorders* O *bipolar disorder* O *eating disorders* O *tic disorders* O *major depressive disorder* O *psychosis not specified*.

El resultado de la búsqueda a través de las bases de datos fue de 10.149 potenciales artículos elegibles. 58 estudios fueron añadidos utilizando otros recursos (referencias bibliográficas de los estudios seleccionados y las de libros especializados en la materia). El cribado inicial se realizó a través de la lectura del título y del resumen de los artículos. Una vez realizado el cribaje inicial y eliminar duplicidades fueron 131 los artículos elegibles para los que se obtuvo el texto completo. La elegibilidad de un artículo para su utilización en el presente trabajo se llevó a cabo de forma independiente por dos investigadores

(X.E.P y E.C.R). En caso de desacuerdo, un tercero fue consultado (A.T.G). (Figura 14).

A.7.1.2 Criterios de elegibilidad para los estudios:

Los estudios más convenientes para el presente trabajo y finalmente incluidos fueron de diseño analítico experimental (con o sin randomización).

Los artículos seleccionados fueron aquellos realizados en población pediátrica que utilizaron los criterios propuestos por el manual DSM para su evaluación diagnóstica. A lo largo de los años los criterios diagnósticos para los distintos trastornos mentales han sufrido modificaciones. Este hecho, condicionó que existiera un criterio temporal distinto para la búsqueda de los estudios para cada uno de ellos. El punto de corte temporal para cada trastorno fue el del año a partir del cual la definición del trastorno se ha mantenido estable hasta la actualidad. De este modo, los puntos de corte temporales para los distintos trastornos fueron: año 1980 para el TDAH, año 1980 para el TEA, año 1994 para los trastornos de ansiedad, año 1980 para los trastornos adaptativos, año 1980 para los TC, año 1994 para el TBP, año 1994 para los trastronos de la conducta alimentaria (TCA), año 1980 para los trastornos por tics, año 1994 para el TDM y año 1994 para la psicosis no especificada. Los mencionados trastornos para los que se acotó la búsqueda fueron aquellos más prevalentes en población I-J durante el año 2015 según datos institucionales disponibles del INAD. Las frecuencias absolutas de estos trastornos fueron: TDAH (n = 262), TEA (n = 213), trastornos de ansiedad (n = 165), trastornos adaptativos (n = 92), TC (n = 55), TBP (n = 21), TCA (n = 9), trastornos por tics (n = 7), TDM (n = 7) y psicosis no especificada (n = 3).

Se incluyeron en la revisión aquellos artículos en los que se evaluaban algunos de los psicofármacos más frecuentemente prescritos en nuestro medio. Los grupos de psicofármacos que con más frecuencia fueron prescritos en población I-J del territorio de influencia del INAD durante el año 2015 fueron los psicofármacos utilizados para el tratamiento del TDAH, los antipsicóticos, los antidepresivos y los fármacos estabilizadores del ánimo. Los fármacos que se prescribieron a más usuarios, en orden decreciente, y para los que se realizó la

búsqueda, fueron: metilfenidato (n = 538, MPH), risperidona (n = 182), aripiprazol (n = 152), ácido valproico (n = 126), fluoxetina (n = 107), lisdexamfetamina (n = 102, LDX), sertralina (n = 101), atomoxetina (n = 99, ATX), levetiracetam (n = 57), paliperidona (n = 51), quetiapina (n = 49), topiramato (n = 32), carbamazepina (n = 30), clonazepam (n = 30), olanzapina (n = 28), citalopram (n = 22), escitalopram (n = 17), venlafaxina (n = 15) y litio (n = 8). Debe tenerse en cuenta que los datos reflejados incluyen también la prescripción realizada por el servicio de pediatría y que, un mismo paciente, podía estar recibiendo más de un psicofármaco a la vez.

El perfil de grupo control que se consideró más idóneo para el propósito del presente trabajo fue el de niños y adolescentes con la misma patología psiquiátrica que el grupo a estudio pero que no recibiera tratamiento farmacológico alguno (o que recibiera placebo). No obstante, y para poder ampliar los criterios de búsqueda, fueron incluidos también aquellos estudios en los que el grupo control estuviera formado por niños y adolescentes sanos. Aunque está descrito que los sujetos sanos y los afectos de trastornos psiquiátricos pueden presentar diferencias en la estructura del sueño ([Ferrarelli & Benca, 2010](#)), cierto es, también, que este hecho no está descrito para todos los trastornos psiquiátricos.

En el estudio se incluyeron todos aquellos trabajos realizados a través de PSG que evaluaran la macroarquitectura del sueño. Como hemos referido con anterioridad, en el año 2007 la AASM propuso un cambio en los clásicos estadios del sueño descritos por Rechtschaffen & Kales (R&K) ([ver apartado 2.2.2.2.3](#)). Según R&K el sueño NREM se clasificaba en 4 estadios mientras que la AASM los simplificó a sólo 3 (N1, N2 y N3) ([Iber et al., 2007](#); [Silber et al., 2007](#)). La AASM aglutinó en N3 los clásicos estadios 3 y 4 de R&K argumentando que estos estadios por separado carecían de significancia fisiológica ([Ferrarelli & Benca, 2010](#)). Para la realización de la revisión se consideró que la reestructuración de los estadios no justificaba acotar temporalmente la búsqueda de los trabajos realizados con PSG a partir del año 2007 con lo que no existió límite temporal para este criterio.

Finalmente, en el estudio no existió restricción por idioma de publicación.

Quedaron excluidos de la revisión aquellos artículos que no utilizaron los criterios DSM para la evaluación diagnóstica o aquellos en los que la patología psiquiátrica no fuera la patología principal a estudio. También se excluyeron aquellos estudios realizados en adultos o en animales. Los artículos realizados en población adulta fueron excluidos debido a que están descritas diferencias polisomnográficas entre las poblaciones adulta y pediátrica (Ferrarelli & Benca, 2010; Harvey *et al.*, 2006). No fueron tampoco seleccionados aquellos trabajos que evaluaran tratamientos psicofarmacológicos distintos a los seleccionados para la presente revisión. Fueron excluidos también aquellos trabajos que carecían de grupo control o aquellos en los que el grupo control estuviera constituido por niños y adolescentes con la misma patología psiquiátrica aunque tratados con otros psicofármacos o tratamientos no psicofarmacológicos. Tampoco fueron seleccionados aquellos trabajos en los que los resultados no fueron tratados adecuadamente para el propósito de la revisión. También fueron excluidos aquellos trabajos en los que a pesar de utilizar PSG la macroarquitectura del sueño no fuera evaluada. Finalmente, los estudios que utilizaron actigrafía o medidas subjetivas para la evaluación del sueño también fueron excluidos.

A.7.1.3 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios:

El riesgo de sesgo para los trabajos elegibles fue evaluado de forma independiente por dos de los investigadores (X.E.P y E.C.R) utilizando la escala de Jadad (Jadad, 1996). La calidad de cada estudio fue clasificada de “alta” o “baja” en función de la puntuación obtenida (“baja” < 2 puntos y “alta” entre 3-5 puntos). Las discrepancias entre ambos investigadores fueron resueltas por un tercero (A.T.G).

A.7.2 Resultados:

Los estudios finalmente incluidos en la revisión fueron 4 ensayos clínicos realizados en población pediátrica con diagnóstico de TDAH. En total representan una población de 44 niños y adolescentes con diagnóstico de

TDAH en tratamiento psicofarmacológico (MPH o LDX) y 67 niños y adolescentes control (más de 29 niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH sin realizar un tratamiento psicofarmacológico y 38 niños y adolescentes sanos).

Ningún estudio referente a niños y adolescentes con TEA, trastornos de ansiedad, trastorno adaptativo, TC, TBP, TCA, trastorno por tics, TDM ni psicosis no especificada pasó el proceso de elegibilidad para la revisión. Así mismo, tampoco pudieron ser incluidos en la revisión trabajos en los que la risperidona, aripiprazol, ácido valproico, fluoxetina, sertralina, levetiracetam, paliperidona, quetiapina, topiramato, carbamazepina, clonazepam, olanzapina, citalopram, escitalopram, venlafaxina o litio fueran evaluados.

Todos los estudios incluidos evaluaban el impacto psicofarmacológico sobre el r-PSG en niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH. Dos de ellos ([Galland et al., 2010](#); [Greenhill et al., 1983](#)) evaluaban el efecto del MPH en niños y adolescentes con TDAH comparándolo con controles sanos. También en el estudio de Galland y colaboradores y en el estudio de Morash-Conway y colaboradores se evaluó el efecto del MPH en un grupo de niños y adolescentes con TDAH respecto a un grupo control TDAH (sin tratamiento en el de Galland y con placebo en el de Morash-Conway [[Morash-Conway et al., 2017](#)]). En un último estudio ([Giblin & Strobel, 2011](#)) se evaluó el impacto de la LDX sobre el r-PSG en un grupo de niños y adolescentes con TDAH comparándolo con un grupo control TDAH con placebo. El 50% de los estudios fueron americanos. Las muestras a estudio fueron pequeñas, oscilando entre 7 participantes la de menor tamaño ([Greenhill et al., 1983](#)) y de 21 la de mayor ([Morash-Conway et al., 2017](#)). Sólo en uno de los estudios el grupo control fue apareado por edad y sexo ([Galland et al., 2010](#)). Sólo en uno de los estudios no se especificó la dosis de tratamiento administrado al grupo a estudio ([Galland et al., 2010](#)). El reclutamiento de las muestras fue clínica y ambulatoria en un estudio ([Morash-Conway et al., 2017](#)), sólo ambulatoria en otros dos ([Galland et al., 2010](#); [Greengill et al., 1983](#)) y no fue especificado en el de Giblin & Strobel. Uno de los estudios recibió financiación de la industria ([Giblin & Strobel, 2011](#)). El 50% de los estudios seleccionados obtuvieron una

puntuación ≥ 3 en la escala Jadad (Giblin & Strobel, 2011; Morash-Conway *et al.*, 2017). El estudio de Galland y colaboradores no especificó la utilización de una entrevista diagnóstica semi-estructurada para la realización del diagnóstico psiquiátrico y la determinación de las comorbilidades. Las escalas utilizadas fueron heterogéneas entre los distintos estudios. En dos de los trabajos el grupo a estudio estaba libre de comorbilidad psiquiátrica (Giblin & Strobel, 2011; Morash-Conway *et al.*, 2017), en un tercero la comorbilidad estaba presente (Galland *et al.*, 2010) mientras que en el cuarto este dato no fue facilitado (Greenhill *et al.*, 1983). Dos de los estudios establecieron un horario para la realización de la PSG (Giblin & Strobel, 2011; Morash-Conway *et al.*, 2017). Sólo uno de los estudios no especificó el modelo del aparato de PSG (Giblin & Strobel, 2011). Sólo un estudio realizó dos PSG's basales (Greenhill *et al.*, 1983). Sólo un estudio utilizó los criterios de la AASM para el estadiaje del r-PSG (Morash-Conway *et al.*, 2017), otro no facilitó este dato (Giblin & Strobel, 2011) mientras que en los otros dos fueron utilizados los criterios propuestos por R&K (Galland *et al.*, 2010; Greenhill *et al.*, 1983). En tres de los estudios los evaluadores del r-PSG fueron ciegos al grupo a estudio (Galland *et al.*, 2010; Giblin & Strobel, 2011; Greenhill *et al.*, 1983) mientras que en el cuarto no se especificó este dato (Morash-Conway *et al.*, 2017). Todos los estudios especificaron los criterios de exclusión del estudio. Sólo un estudio no especificó los motivos de las pérdidas en la muestra (Giblin & Strobel, 2011). En la [Tabla 18](#) se detallan las características de los estudios incluidos en la revisión.

Los cuatro estudios presentan diferencias metodológicas. Un estudio utilizó un diseño de tipo analítico experimental no randomizado (Greenhill *et al.*, 1983), otro un diseño de tipo analítico experimental no randomizado para el grupo control sano mientras que fue randomizado para el grupo TDAH sin tratamiento (Galland *et al.*, 2010). Finalmente, los dos estudios restantes utilizaron un diseño de tipo analítico experimental randomizado (Giblin & Strobel, 2011; Morash-Conway *et al.*, 2017). Un estudio utilizó un diseño *cross-over* (Morash-Conway *et al.*, 2017), otros un diseño en paralelo (Galland *et al.*, 2010; Giblin & Strobel, 2011) y otros realizaron una comparación con un grupo control sano (Galland *et al.*, 2010; Greenhill *et al.*, 1983). Sólo un estudio facilitó el método

de randomización utilizado (Giblin & Strobel, 2011). Un estudio fue doble ciego (Giblin & Strobel, 2011) aunque no facilitó información acerca del método utilizado para su realización. Un estudio aplicó un análisis por intención de tratar (Giblin & Strobel, 2011).

Debido a que los resultados de los estudios fueron presentados a partir de distintas comparaciones y con distintas herramientas de medida, no fue posible combinarlos mediante la realización de un meta-análisis. Por este motivo, la revisión sistemática sólo puede aportar los resultados de los distintos estudios de forma individual (Tabla 19).

El par de comparaciones más frecuentemente replicadas entre los estudios seleccionados fue la de niños y adolescentes con TDAH tratados con MPH (TDAH con MPH) vs. niños y adolescentes con TDAH sin tratamiento con MPH (TDAH sin MPH) y la de niños y adolescentes con TDAH con MPH vs. niños y adolescentes sanos. Los resultados menos frecuentemente replicados entre los distintos estudios y el resto de comparaciones entre los grupos a estudio (TDAH con ATX/LDX vs. niños y adolescentes con TDAH sin MPH y niños y adolescentes con TDAH con ATX vs. niños y adolescentes con TDAH con MPH) se presentan en la Tabla 19.

A.7.2.1 Niños y adolescentes con TDAH con MPH versus niños y adolescentes con TDAH sin MPH:

La mitad de los estudios realizó esta comparación (Galland *et al.*, 2010; Morash-Conway *et al.*, 2017). Las variables polisomnográficas evaluadas al estudiar el efecto del MPH sobre el r-PSG en niños y adolescentes con TDAH fueron hora de acostarse y levantarse, período de grabación total, tiempo total de sueño, latencia del sueño, eficiencia del sueño, %despertares, %N1, %N2, %SWS, %REM y latencia a REM. No obstante, sólo fueron el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño las variables evaluadas en ambos estudios. El efecto del MPH sobre el r-PSG mostró una reducción sobre el tiempo total de sueño en ambos estudios (-0.78 h; $p < 0.001$ y -40.04 min; $p < 0.03$) mientras que la eficiencia del sueño no mostró diferencias estadísticamente significativas en uno de los estudios (Morash-Conway *et al.*, 2017) mientras

que en el otro presentó una reducción (-5.6%; $p < 0.001$) (Galland *et al.*, 2010) al comparar el grupo TDAH sin MPH con el grupo TDAH con MPH.

A.7.2.2 Niños y adolescentes con TDAH con MPH versus niños y adolescentes sanos:

El 50% de los estudios realizó esta comparación (Galland *et al.*, 2010; Greenhill *et al.*, 1983). Las variables polisomnográficas evaluadas al estudiar el efecto del MPH sobre el r-PSG en niños y adolescentes con TDAH al compararlos con niños y adolescentes sanos fueron hora de acostarse y despertarse, período de grabación total, tiempo total de sueño, latencia del sueño, eficiencia del sueño, %despertares, %N1 (y duración N1), %N2 (y duración N2), %SWS (y duración de los estadios 3 y 4), %REM (y duración REM), episodios de sueño REM, latencia a REM, densidad REM, aumento de la actividad del sueño REM y cambios de estadio. No obstante, sólo fueron la hora de despertarse, el período de grabación total, el tiempo total de sueño, la latencia del sueño y la eficiencia del sueño las variables evaluadas en ambos estudios. La hora de despertarse no presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo TDAH con MPH al compararlo con el grupo control sano en ninguno de los dos estudios. A pesar de este resultado, y como desarrollaremos más adelante, del estudio de Galland y colaboradores se desprende, no obstante, que el MPH podría reducir la hora de despertarse. El período de grabación total fue mayor en los niños y adolescentes TDAH con MPH respecto a los niños y adolescentes sanos en uno de los estudios (43.7 min; $p < 0.002$) (Greenhill *et al.*, 1983) mientras que fue menor en el otro (-0.75 h; $p < 0.02$) (Galland *et al.*, 2010). El tiempo total de sueño también presentó resultados en sentidos opuestos entre ambos estudios, siendo mayor en niños y adolescentes con TDAH con MPH respecto al grupo sano en uno (44.4 min; $p < 0.03$) (Greenhill *et al.*, 1983) y menor en el otro (-1.26 h; $p < 0.001$) (Galland *et al.*, 2010). La latencia del sueño fue mayor en los niños y adolescentes TDAH con MPH al compararlos con el grupo control sano en ambos estudios (18.3 min; $p < 0.045$ y 29.2 min; $p < 0.002$). Finalmente, la eficiencia del sueño también presentó diferencias entre ambos estudios, siendo menor en los niños y adolescentes TDAH con MPH respecto a los controles sanos en uno (6.5%; $p < 0.001$)

(Galland *et al.*, 2010) y sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el otro (Greenhill *et al.*, 1983).

A.7.3 Discusión:

La revisión sistemática fue diseñada con el objetivo de dilucidar si los psicofármacos habitualmente administrados a la población I-J con trastornos psiquiátricos afectan la estructura del sueño y, en caso de hacerlo, en qué sentido la alteran.

Ningún artículo referente a TEA, trastornos de ansiedad, trastorno adaptativo, TC, TBP, TCA, trastorno por tics, TDM ni psicosis no especificada pasó el proceso de elegibilidad. Tampoco lo hicieron los trabajos que evaluaron el efecto de la risperidona, aripiprazol, ácido valproico, fluoxetina, sertralina, levetiracetam, paliperidona, quetiapina, topiramato, carbamazepina, clonazepam, olanzapina, citalopram, escitalopram, venlafaxina o litio sobre la estructura del sueño. Por este motivo, no podemos ofrecer resultados de cómo afectan los mencionados psicofármacos la estructura del sueño en niños y adolescentes con los trastornos psiquiátricos descritos.

Existe un mayor número de publicaciones realizadas en muestras con diagnóstico de TDAH. No obstante, la mayoría de estudios contenían muestras adultas, la evaluación del sueño se realizaba con medidas subjetivas o actigrafía o el diseño del estudio no fue controlado. En comparación a los otros trastornos psiquiátricos, el hecho de existir un mayor número de estudios del sueño realizados en población pediátrica con TDAH no nos parece casual. En primer lugar, el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo de característica aparición durante la infancia (Willcutt *et al.*, 2005) por lo que es comprensible que este rango de edad esté más representado en los estudios que evalúan el TDAH. En segundo lugar, algunos estudios han asociado el TDAH con el trastorno de insomnio (Kronofal *et al.*, 2010) y los efectos secundarios del MPH clásicamente también se han asociado a insomnio (Kronofal *et al.*, 2010).

El primer resultado de la revisión es que el MPH utilizado en niños y adolescentes con TDAH respecto a los niños y adolescentes con TDAH sin

MPH, reduce el tiempo total de sueño (Galland *et al.*, 2010; Morash-Conway *et al.*, 2017) mientras que reduce (Galland *et al.*, 2010) o no modifica (Morash-Conway *et al.*, 2017) la eficiencia del sueño. La reducción del tiempo total de sueño en ambos estudios es un resultado *a priori* esperable puesto que el uso de MPH frecuentemente ha sido asociado a insomnio como uno de sus efectos secundarios (Kronofal *et al.*, 2010). Del mismo modo, y considerando que la eficiencia del sueño es el resultado del tiempo total de sueño/ período total de grabación x 100, parece razonable que Galland y colaboradores reportaran una reducción de la eficiencia del sueño (puesto que, además, obtuvieron un mayor tiempo total de grabación). Por el contrario, Morash-Conway y colaboradores no reportaron diferencias estadísticamente significativas en la eficiencia del sueño entre los grupos TDAH con MPH vs. TDAH sin MPH a pesar de objetivar también un menor tiempo total de sueño (lo que conduce a pensar que, contrariamente a Galland y colaboradores, el tiempo total de grabación debió sufrir una reducción).

El segundo resultado de la revisión es que el MPH reduce la hora de levantarse (Galland *et al.*, 2010; Greenhill *et al.*, 1983). El período de grabación total y el tiempo total de sueño presentan resultados en sentidos opuestos al comparar a los niños y adolescentes con TDAH con MPH vs. el control sano lo que dificulta sacar conclusiones al respecto. En el estudio de Greenhill y colaboradores ambos deben aumentar proporcionalmente puesto que la eficiencia del sueño no presenta diferencias estadísticamente significativas al compararla con la de los niños y adolescentes sanos. Por el contrario, en el estudio de Galland y colaboradores disminuyen tanto el tiempo total de sueño como el período de grabación total, con una probable mayor afectación del primero puesto que la eficiencia del sueño resulta menor en el grupo TDAH con MPH respecto al grupo sano.

Finalmente, el tercer resultado de la revisión es que la latencia del sueño es mayor en el grupo TDAH con MPH respecto al grupo control sano.

La afirmación que el MPH reduce el tiempo total de sueño se alinea con la clásica conceptualización de que el MPH produce insomnio (Kronofal *et al.*, 2010) aunque algunos trabajos afirman que el MPH no modifica o incluso

mejora el sueño en los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH ([Kim et al., 2010](#)).

Cabe señalar que los resultados de los estudios que comparan un grupo TDAH con MPH vs. un grupo control sano podrían estar sesgados por el efecto que el propio TDAH pudiera producir sobre la estructura del sueño ([Tabla 10](#)). Por lo tanto, deberíamos interpretar con especial cautela los resultados que se desprenden de la mencionada comparación. Así mismo, son precisamente los trabajos que realizan esta comparación los que obtuvieron una menor puntuación total en la escala Jadad. El efecto del TDAH sobre la estructura del sueño es especialmente relevante al afirmar que el MPH reduce la hora de levantarse. En el estudio de Galland y colaboradores, la hora de levantarse se reduce al comparar a los niños y adolescentes con TDAH sin MPH vs. niños y adolescentes con TDAH con MPH (-25 min; $p < 0.03$) lo que induce a pensar que es el efecto del MPH el que produce dicha reducción. En el mismo estudio (y replicado en el de [Greenhill et al., 1983](#)), la hora de levantarse no se modifica al comparar a los niños y adolescentes con TDAH con MPH vs. niños y adolescentes sanos (lo que induce entonces a pensar que el niño y adolescente con TDAH presenta, respecto al sano, una mayor hora de levantarse que compensaría la tendencia del MPH hacia su reducción). Efectivamente, según una revisión realizada por expertos ([Cortese et al., 2009](#)), el TDAH parecería presentar un retraso en la hora de levantarse, lo que apoyaría los resultados de los estudios de Galland y [Greenhill](#) al no encontrar diferencias en la hora de levantarse al comparar niños y adolescentes con TDAH con MPH vs. niños y adolescentes sanos. No obstante, otros autores, no han reportado diferencias en la hora de levantarse en los niños y adolescentes con TDAH respecto a los sanos ([Akinci et al., 2015](#); [Choi et al., 2010](#); [O'Brien et al., 2003](#); [Prihodova et al., 2010](#); [Wiebe et al., 2013](#)).

Finalmente, el aumento de la latencia del sueño como resultado de la presente revisión al comparar niños y adolescentes con TDAH con MPH vs. niños y adolescentes sanos ([Galland et al., 2010](#); [Greenhill et al., 1983](#)) debería ser atribuido a un efecto del MPH sobre la estructura del sueño debido a que la mayor parte de estudios polisomnográficos realizados a niños y adolescentes

con TDAH no reportan diferencias en la latencia del sueño al compararlos con niños y adolescentes sanos (Akinci *et al.*, 2015; Cortese *et al.*, 2009; Choi *et al.*, 2010; O'Brien *et al.*, 2003; Prihodova *et al.*, 2010; Wiebe *et al.*, 2013).

Los resultados de la presente revisión deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones que presenta. Todos los estudios seleccionados hacen referencia al TDAH y, este trastorno, presenta resultados heterogéneos acerca de las posibles alteraciones asociadas en su estructura del sueño (Tabla 10). Existe también una importante cuestión relativa al riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión puesto que dos de ellos fueron calificados como de baja calidad metodológica por la escala de Jadad (Galland *et al.*, 2010; Greenhill *et al.*, 1983). Además, debe tenerse en cuenta que la escala de Jadad no captura otros aspectos de calidad metodológica tales como la duración del seguimiento, el tamaño muestral o las tasas de abandono (Jüni *et al.*, 1999). Debido a la heterogeneidad de los estudios y a sus resultados reportados sólo pudimos ser capaces de realizar un análisis cualitativo basado en los valores p facilitados en cada uno de ellos aunque hubiéramos preferido haber tratado los resultados juntos en crudo para poder realizar un meta-análisis cuantitativo. Tal análisis nos hubiera permitido realizar una estimación más precisa del tamaño del efecto de la influencia del MPH sobre el r-PSG en niños y adolescentes con TDAH.

En resumen, existe cierta evidencia que apoya que el MPH reduce el tiempo total de sueño, reduce la hora de levantarse y aumenta la latencia del sueño.

Creemos prioritario estudiar como los psicofármacos pueden alterar la estructura del sueño si queremos avanzar en el estudio polisomnográfico del sueño en niños y adolescentes con patología psiquiátrica severa. Consideramos las siguientes cuestiones especialmente relevantes: ¿Puede un mismo fármaco afectar la estructura del sueño de forma distinta dependiendo de la edad, sexo o raza del sujeto?; ¿Puede un mismo fármaco afectar la estructura del sueño de forma distinta independientemente de las características del sujeto?; ¿Podríamos llegar a predecir el efecto de cada fármaco sobre la estructura del sueño? Y si dicha predicción fuera posible ¿Podría predecirse el efecto sobre la estructura del sueño de múltiples

fármacos?. Para resolver estas cuestiones, sería necesario homogeneizar aspectos metodológicos con el objetivo de realizar estudios de mayor calidad que nos permitan la obtención de estudios meta-analíticos que aporten una mayor evidencia científica en este campo.

Figura 1.3 Diagrama de flujo de la selección de los estudios



?

?

?

?

Documento guardado con Plantilla Word (.dotx)

Tabla 18: Principales características de los estudios incluidos en la revisión

Características	Greenhill <i>et al.</i> , 1983 (EUA)	Galland <i>et al.</i> , 2010 (Nueva Zelanda)	Giblin <i>et al.</i> , 2011 (EUA)	Morash-Conway <i>et al.</i> , 2016 (Canadá)
Grupo Tratamiento	TDAH ¹ con MPH ²	TDAH con MPH	TDAH con LDX ³	TDAH con MPH
<i>Tamaño muestral</i>	7	NE ⁴	16	21
<i>Sexo</i>	7 niños	NE	7 niños y 9 niñas	17 niños y 4 niñas
<i>Etnia</i>	3 caucásicos y 4 negros	NE	6 caucásicos, 2 hispanos, 7 negros y 1 NE	19 caucásicos, 1 hispano y 1 aborígen
<i>Edad (años)</i>	6.7-10.7	NE	10.5 ± 2.2	6.4-12.5
Grupo Control	Sanos	TDAH sin MPH	Sanos	TDAH con placebo
<i>Tamaño muestral</i>	7	NE	27	8
<i>Sexo</i>	4 niños y 7 niñas	NE	21 niños y 6 niñas	3 niños y 5 niñas
<i>Etnia</i>	6 caucásicos, 4 hispanos y 1 negro	NE	24 caucásicos y 3 maorís	8 negros
<i>Edad (años)</i>	8.3-11.8	NE	6-12	8.8 ± 2.2
Diseño	Experimental no randomizado	Experimental randomizado	Experimental no randomizado	Experimental randomizado
Duración	6 meses	5-7 días	7 semanas	4 semanas
Reclutamiento	Ambulatoria	Ambulatoria (multicéntrico)	NE	Ambulatoria y clínica
Fármaco (dosis)	MPH (0.4-1.9 mg/kg/d)	MPH (NE)	LDX (3 con 30mg/d, 11 con 50mg/d y 2 con 70mg/d)	MPH (NE)
Financiación	Presente	Ausente	Presente (Industria)	NE
Escala de Jadad	1	1	3	3
DSM	DSM-III-R	DSM-IV	DSM-IV-TR	DSM-IV-TR
Entrevistas (y escalas utilizadas)	K-SADS ⁵ sólo en el grupo control (CPRS ⁶ , CTQ ⁷)	NE (WISC-III ⁸ , BASC ⁹ , DBDRS ¹⁰)	K-SADS-PL ¹¹ (ADHD-RS-IV ¹²)	NE (NE)
Comorbilidad	NE	9 con TND ¹³ y 1 con fobia específica	Ausente	Ausente
Evaluación In-lab PSG¹⁴				
<i>Horario</i>	Ausente	Ausente	Presente	Presente
<i>Modelo PSG</i>	E ¹⁵	E	NE	E
<i>Número PSG</i>	2 basales + 1 en tratamiento	1 basal + 1 en tratamiento	1 basal + 1 en tratamiento	1 basal + 1 en dos períodos del tratamiento
<i>Estadía</i>	R&K ¹⁶	R&K	NE	AASM ¹⁷
<i>Evaluadores</i>	Más de 1 ciego	1 ciego	Más de 1 ciego	1 NE si ciego
Criterios exclusión	Factor hiperactividad 4 CTQ < 1.8, CI ¹⁸ ≤ 70, epilepsia y trastornos neurológicos, psicosis, endocrinopatía, trastorno bipolar, autismo	CI ≤ 70, trastorno motor o sensitivo grave, autismo y psicosis	Otros trastornos mentales severos, trastornos primarios del sueño y electrocardiograma anormal	Otros trastornos mentales, trastornos primarios del sueño, CI bajo (NE), trastornos neurológicos, genéticos o metabólicos

¹ Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; ² metilfenidato; ³ lisdexamfetamina; ⁴ no especificado; ⁵ *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*; ⁶ *Conners' Parent Rating Scale*; ⁷ *Conners' Teacher Questionnaire*; ⁸ *Whechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition*; ⁹ *Behavioral Assessment Scales for Children*; ¹⁰ *Disruptive Behavior Disorder Rating Scale*; ¹¹ *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version*; ¹² *ADHD Rating Scale-IV*; ¹³ Trastorno negativista desafiante; ¹⁴ polisomnografía hospitalaria; ¹⁵ especificado; ¹⁶ criterios de estadiaje propuestos por Rechtschaffen & Kales; ¹⁷ criterios de estadiaje propuestos por la *American Academy of Sleep Medicine*; ¹⁸ coeficiente de inteligencia

Tabla 19: Resultados de los estudios incluidos en la revisión

Autor/Año	Grupos comparados	Resultados
Greenhill <i>et al.</i> , 1983	TDAH ¹ con MPH ² vs. sanos	<p>↓³ período de grabación total (-43.7 min; p < 0.002) ↓ cambios de estadio (-16; p < 0.04) ↓ tiempo de sueño (-47.1 min; p < 0.02) ↓ tiempo total de sueño (-44.4 min; p < 0.03) ↓ latencia del sueño (-18.3 min; p < 0.045) ↓ sueño REM (-31 min; p < 0.03) ↓ episodios REM (-1.3; p < 0.02)</p> <p><i>Sin diferencias estadísticamente significativas en:</i> N1, N2, N3, hora de levantarse, eficiencia del sueño, densidad REM, aumento de la actividad del sueño REM</p>
Galland <i>et al.</i> , 2010	TDAH sin MPH vs. TDAH con MPH	<p>↑⁴ hora de acostarse (24 min; p < 0.02) ↓ hora de levantarse (-25 min; p < 0.03) ↓ período de grabación total (-0.73 h; p < 0.001) ↓ tiempo total de sueño (-0.78 h; p < 0.001) ↓ eficiencia del sueño (-5.6%; p < 0.001) ↑ latencia del sueño (27.2 min; p < 0.002) ↓ % REM (-2.4%; p < 0.02)</p> <p><i>Sin diferencias estadísticamente significativas en:</i> latencia a REM, % despertares, % N1, % N2, % <i>Slow Wave Sleep</i>⁵</p>
	TDAH con MHP vs. sanos	<p>↑ período de grabación total (0.75h; p < 0.02) ↑ tiempo total de sueño (1.26h; p < 0.001) ↑ eficiencia del sueño (6.5%, p < 0.001) ↓ latencia del sueño (-29.2 min; p < 0.002)</p> <p><i>Sin diferencias estadísticamente significativas en:</i> hora de acostarse, hora de levantarse, % despertares, % estadios 1 y 2, % <i>Slow Wave Sleep</i>, % REM, latencia a REM</p>
Giblin <i>et al.</i> , 2011	TDAH con LDX ⁶ vs. TDAH con placebo	<p><i>Sin diferencias estadísticamente significativas en:</i> latencia del sueño persistente, tiempo de despertares después del inicio del sueño, tiempo total de sueño, número de despertares</p>
Morash- Conway <i>et al.</i> , 2016	TDAH con MPH vs TDAH con placebo	<p>↑ tiempo total de sueño (40.04 min; p < 0.03)</p> <p><i>Sin diferencias estadísticamente significativas en:</i> eficiencia del sueño</p>

¹ Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; ² metilfenidato; ³ el valor de la variable es mayor en el primer grupo que en el segundo; ⁴ el valor de la variable es menor en el primer grupo que en el segundo; ⁵ sueño de ondas lentas (estadios 3 y 4); ⁶ lisdexamfetamina

Referencias

- Achenbach, T. M., & Edelbrock, C. (1983). *Manual for the Child Behavior Checklist and Revised Child Behavior Profile*. Burlington, VT: Queen City Printers.
- Adleman, N. E., Fromm, S. J., Razdan, V., Kayser, R., Dickstein, D. P., Brotman, M. A., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2012). Cross-sectional and longitudinal abnormalities in brain structure in children with severe mood dysregulation or bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, *53*(11), 1149-1156.
- Akinci, G., Oztura, I., Hiz, S., Akdogan, O., Karaarslan, D., Ozek, H., & Akay, A. (2015). Sleep Structure in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Neurol*, *30*(11), 1520-1525.
- Alfano, C. A., Ginsburg, G. S., & Kingery, J. N. (2007). Sleep-related problems among children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *46*(2), 224-232.
- Alloy, L. B., Urosevic, S., Abramson, L. Y., Jager-Hyman, S., Nusslock, R., Whitehouse, W. G., & Hogan, M. (2012). Progression along the bipolar spectrum: a longitudinal study of predictors of conversion from bipolar spectrum conditions to bipolar I and II disorders. *J Abnorm Psychol*, *121*(1), 16-27.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. (2017). *Institute 6. Insomnia: The Sleeping Giant of Pediatric Public Health*. Paper presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 64th Annual Meeting., Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2013). *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders*. (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

- American Sleep Disorders Association. (1995). Practice parameters for the use of polysomnography in the evaluation of insomnia. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*, *18*(1), 55-57.
- Armitage, R., Emslie, G., & Rintelmann, J. (1997). The effect of fluoxetine on sleep EEG in childhood depression: a preliminary report. *Neuropsychopharmacology*, *17*(4), 241-245.
- Axelson, D., Birmaher, B., Strober, M., Gill, M. K., Valeri, S., Chiappetta, L., Ryan, N., Leonard, H., Hunt, J., Iyengar, S., Bridge, J., & Keller, M. (2006). Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(10), 1139-1148.
- Axelson, D., Findling, R. L., Fristad, M. A., Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Horwitz, S. M., Arnold, L. E., Frazier, T. W., Ryan, N., Demeter, C., Gill, M. K., Hauser-Harrington, J. C., Depew, J., Kennedy, S. M., Gron, B. A., Rowles, B. M., & Birmaher, B. (2012). Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms study. *J Clin Psychiatry*, *73*(10), 1342-1350.
- Barbini, B., Colombo, C., Benedetti, F., Campori, E., Bellodi, L., & Smeraldi, E. (1998). The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Res*, *79*(1), 43-50.
- Baroni, A., Hernandez, M., Grant, M. C., & Faedda, G. L. (2012). Sleep Disturbances in Pediatric Bipolar Disorder: A Comparison between Bipolar I and Bipolar NOS. *Front Psychiatry*, *3*, 22.
- Bashir, M., Russell, J., & Johnson, G. (1987). Bipolar affective disorder in adolescence: a 10-year study. *Aust N Z J Psychiatry*, *21*(1), 36-43.

- Bauer, M., Glenn, T., Grof, P., Rasgon, N., Alda, M., Marsh, W., Sagduyu, K., Schmid, R., Adli, M., & Whybrow, P. C. (2009). Comparison of sleep/wake parameters for self-monitoring bipolar disorder. *J Affect Disord*, *116*(3), 170-175.
- Bauer, M., Glenn, T., Whybrow, P. C., Grof, P., Rasgon, N., Alda, M., Marsh, W., Sagduyu, K., Schmid, R., & Adli, M. (2008). Changes in self-reported sleep duration predict mood changes in bipolar disorder. *Psychol Med*, *38*(7), 1069-1071.
- Beauchemin, K. M., & Hays, P. (1996). Dreaming away depression: the role of REM sleep and dreaming in affective disorders. *J Affect Disord*, *41*(2), 125-133.
- Benca, R. M., Obermeyer, W. H., Thisted, R. A., & Gillin, J. C. (1992). Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, *49*(8), 651-668; discussion 669-670.
- Bersani, G., & Garavini, A. (2000). Melatonin add-on in manic patients with treatment resistant insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *24*(2), 185-191.
- Bhangoo, R. K., Dell, M. L., Towbin, K., Myers, F. S., Lowe, C. H., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2003). Clinical correlates of episodicity in juvenile mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *13*(4), 507-514.
- Biederman, J. (1995). Developmental subtypes of juvenile bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*, *3*(4), 227-230.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Wozniak, J., Mick, E., Kwon, A., & Aleardi, M. (2004). Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *J Affect Disord*, *82 Suppl 1*, S45-58.

- Biederman, J., Faraone, S. V., Wozniak, J., Mick, E., Kwon, A., Cayton, G. A., & Clark, S. V. (2005). Clinical correlates of bipolar disorder in a large, referred sample of children and adolescents. *J Psychiatr Res*, *39*(6), 611-622.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Faraone, S. V., Weber, W., Curtis, S., Thornell, A., Pfister, K., Jetton, J. G., & Soriano, J. (1997). Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *36*(1), 21-29.
- Birmaher, B. (2013). Bipolar disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health*, *18*(3).
- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J., Houch, P., Ha, W., Iyengar, S., Kim, E., Yen, S., Hower, H., Esposito-Smythers, C., Goldstein, T., Ryan N., & Keller, M. (2009). Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*, *166*(7), 795-804.
- Birmaher, B., Axelson, D., Strober, M., Gill, M. K., Valeri, S., Chiappetta, L., Ryan, N., Leonard, H., Hunt, J., Iyengar, S., & Keller, M. (2006). Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(2), 175-183.
- Birmaher, B., Gill, M. K., Axelson, D. A., Goldstein, B. I., Goldstein, T. R., Yu, H., Liao, F., Iyengar, S., Diler, R. S., Strober, M., Hower, H., Yen, S., Hunt, J., Merranko, J. A., Ryan, N. D., & Keller, M. B. (2014). Longitudinal trajectories and associated baseline predictors in youths with bipolar spectrum disorders. *Am J Psychiatry*, *171*(9), 990-999.
- Bleich, A., Bernout, E., Apter, A., & Tyano, S. (1985). Gilles de la Tourette syndrome and mania in an adolescent. *Br J Psychiatry*, *146*, 664-665.

- Bond, D. J., Andreazza, A. C., Hughes, J., Dhanoa, T., Torres, I. J., Kozicky, J. M., Young, L. T., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2016). Association of peripheral inflammation with body mass index and depressive relapse in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *65*, 76-83.
- Bonfill, M., & Batlle, S. (2009). *Versió en català de la Child Mania Rating Scale-Parent version*. Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions. Parc de Salut Mar.
- Brotman, M. A., Schmajuk, M., Rich, B. A., Dickstein, D. P., Guyer, A. E., Costello, E. J., Egger, H. L., Angold, A., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2006). Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psychiatry*, *60*(9), 991-997.
- 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. *J Sleep Res*, *5*(4), 251-261.
- Buysse, D. J., Ancoli-Israel, S., Edinger, J. D., Lichstein, K. L., & Morin, C. M. (2006). Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep*, *29*(9), 1155-1173.
- Carlson, G. A., Danzig, A. P., Dougherty, L. R., Bufferd, S. J., & Klein, D. N. (2016). Loss of Temper and Irritability: The Relationship to Tantrums in a Community and Clinical Sample. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *26*(2), 114-122.
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2011). Monitoring and staging human sleep. In M. H. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine, 5th edition* (pp. 16-26). St. Louis: Elsevier Saunders.

- Chervin, R. D., Archbold, K. H., Dillon, J. E., Pituch, K. J., Panahi, P., Dahl, R. E., & Guilleminault, C. (2002). Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep, 25*(2), 213-218.
- Choi, J., Yoon, I. Y., Kim, H. W., Chung, S., & Yoo, H. J. (2010). Differences between objective and subjective sleep measures in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Sleep Med, 6*(6), 589-595.
- 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.
- Colombo, C., Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., & Smeraldi, E. (1999). Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res, 86*(3), 267-270.
- Conners, C. K. (1989). *Conners' Rating Scales* Toronto, Ontario: Multi- Health Systems.
- Copeland, W. E., Angold, A., Costello, E. J., & Egger, H. (2013). Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *Am J Psychiatry, 170*(2), 173-179.
- Corkum, P., Tannock, R., & Moldofsky, H. (1998). Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 37*(6), 637-646.
- Corral, S., Arribas, D., Santamaría, P., Sueiro, M. J., & Pereña, J. (2005). *Escala de Inteligencia de Wechsler para niños-IV*. Madrid: TEA Ediciones.
- Correll, C. U., Hauser, M., Penzner, J. B., Auther, A. M., Kafantaris, V., Saito, E., Olvet, D., Carrión, M. E., Birmaher, B., Chang, K. D., DelBello, M. P.,

- Singh, M. K., Pavuluri, M. & Cornblatt, B. A. (2014). Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord*, 16(5): 478-92.
- Correll, C. U., Sheridan, E. M., & DelBello, M. P. (2010). Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*, 12(2), 116-141.
- 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.
- Cortese, S., Konofal, E., Lecendreux, M., Arnulf, I., Mouren, M. C., Darra, F., & Dalla Bernardina, B. (2005). Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep*, 28(8), 1007-1013.
- Cortese, S., Konofal, E., Yateman, N., Mouren, M. C., & Lecendreux, M. (2006). Sleep and alertness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of the literature. *Sleep*, 29(4), 504-511.
- Craney, J. L., & Geller, B. (2003). A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord*, 5(4), 243-256.
- Davis, K. F., Parker, K. P., & Montgomery, G. L. (2004a). Sleep in infants and young children: Part one: normal sleep. *J Pediatr Health Care*, 18(2), 65-71.
- Davis, K. F., Parker, K. P., & Montgomery, G. L. (2004b). Sleep in infants and young children: part two: common sleep problems. *J Pediatr Health Care*, 18(3), 130-137.

- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, 7(5), 423-440.
- de Maertelaer, V., Hoffman, G., Lemaire, M., & Mendlewicz, J. (1987). Sleep spindle activity changes in patients with affective disorders. *Sleep*, 10(5), 443-451.
- de Souza, L., Benedito-Silva, A. A., Pires, M. L., Poyares, D., Tufik, S., & Calil, H. M. (2003). Further validation of actigraphy for sleep studies. *Sleep*, 26(1), 81-85.
- Del Barrio, V., Moreno-Rosset, C., & López-Martínez, R. (1999). El Children's Depression Inventory [CDI; Kovacs, 1992]. Su aplicación en población española. *Clínica y Salud*, 10, 393-416.
- Dewald, J. F., Meijer, A. M., Oort, F. J., Kerkhof, G. A., & Bogels, S. M. (2010). The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep Med Rev*, 14(3), 179-189.
- Dickstein, D. P., Rich, B. A., Binstock, A. B., Pradella, A. G., Towbin, K. E., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2005). Comorbid anxiety in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 15(4), 534-548.
- Dougherty, L. R., Smith, V. C., Bufferd, S. J., Kessel, E. M., Carlson, G. A., & Klein, D. N. (2016). Disruptive mood dysregulation disorder at the age of 6 years and clinical and functional outcomes 3 years later. *Psychol Med*, 46(5), 1103-1114.
- Drago, A., Monti, B., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2015). CRY1 Variations Impacts on the Depressive Relapse Rate in a Sample of Bipolar Patients. *Psychiatry Investig*, 12(1), 118-124.

- Duncan, W. C., Jr., Pettigrew, K. D., & Gillin, J. C., 1979. REM architecture changes in bipolar and unipolar depression. *Am. J. Psychiatry*. 136, 1424-1427.
- Egeland, J. A., Hostetter, A. M., Pauls, D. L., & Sussex, J. N. (2000). Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(10), 1245-1252.
- Eidelman, P., Talbot, L. S., Gruber, J., Hairston, I., & Harvey, A. G. (2010). Sleep architecture as correlate and predictor of symptoms and impairment in inter-episode bipolar disorder: taking on the challenge of medication effects. *J Sleep Res*, 19(4), 516-524.
- Eliasson, A., Eliasson, A., King, J., Gould, B., & Eliasson, A. (2002). Association of sleep and academic performance. *Sleep Breath*, 6(1), 45-48.
- Elofsson, U. O., von Scheele, B., Theorell, T., & Sondergaard, H. P. (2008). Physiological correlates of eye movement desensitization and reprocessing. *J Anxiety Disord*, 22(4), 622-634.
- Emslie, G. J., & Mayes, T. L. (2001). Mood disorders in children and adolescents: psychopharmacological treatment. *Biol Psychiatry*, 49(12), 1082-1090.
- Etain, B., Aas, M., Andreassen, O. A., Lorentzen, S., Dieset, I., Gard, S., Kahn, J. P., Bellivier, F., Leboyer, M., Melle, I., & Henry, C. (2013). Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*, 74(10), 991-998.
- Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., Mathieu, F., & Leboyer, M. (2008). Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 10(8), 867-876.

- Estrada-Prat, X., Alvarez-Guerrico, I., Bleda-Hernandez, M. J., Camprodon-Rosanas, E., Batlle-Vila, S., Pujals-Altes, E., Nascimento-Osorio, M. T., Martin-Lopez, L. M., Alvarez-Martinez, E., Perez-Sola, V. Romero-Cela, S. (2017). Sleep study in Disruptive Mood Dysregulation Disorder and Bipolar children. *Actas Esp Psiquiatr*, 45(1), 12-20.
- Faedda, G. L., Baldessarini, R. J., Suppes, T., Tondo, L., Becker, I., & Lipschitz, D. S. (1995). Pediatric-onset bipolar disorder: a neglected clinical and public health problem. *Harv Rev Psychiatry*, 3(4), 171-195.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Mennin, D., Wozniak, J., & Spencer, T. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: a familial subtype? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(10), 1378-1387; discussion 1387-1390.
- Faraone, S. V., Sergeant, J., Gillberg, C., & Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 2(2), 104-113.
- Feinberg, I., Higgins, L. M., Khaw, W. Y., & Campbell, I. G. (2006). The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 291(6), R1724-1729.
- Ferrarelli, F., & Benca, R. M. (2010). Neurophysiology and neuroimaging of human sleep. In W. J. W. & P. D. T. (Eds.), *Foundations of psychiatric sleep medicine*. (pp. 36-58). Cambridge: University Press.
- Findling, R. L., Gracious, B. L., McNamara, N. K., Youngstrom, E. A., Demeter, C. A., Branicky, L. A., & Calabrese, J. R. (2001). Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord*, 3(4), 202-210.

- Fleming, J. A., Fleetham, J. A., Taylor, D. R., & Remick, R. A. (1985). A case report of obstructive sleep apnea in a patient with bipolar affective disorder. *Can J Psychiatry, 30*(6), 437-439.
- Forty, L., Smith, D., Jones, L., Jones, I., Caesar, S., Cooper, C., Fraser, C., Gordon-Smith, K., Hyde, S., Farmer, A., McGuffin, P., & Craddock, N. (2008). Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry, 192*(5), 388-389.
- Freeman, A. J., Youngstrom, E. A., Youngstrom, J. K., & Findling, R. L. (2016). Disruptive Mood Dysregulation Disorder in a Community Mental Health Clinic: Prevalence, Comorbidity and Correlates. *J Child Adolesc Psychopharmacol, 26*(2), 123-130.
- Galland, B. C., Tripp, E. G., & Taylor, B. J. (2010). The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study. *J Sleep Res, 19*(2), 366-373.
- Gau, S. S., Kessler, R. C., Tseng, W. L., Wu, Y. Y., Chiu, Y. N., Yeh, C. B., & Hwu, H. G. (2007). Association between sleep problems and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults. *Sleep, 30*(2), 195-201.
- Geller, B., & Luby, J. (1997). Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 36*(9), 1168-1176.
- Geller, B., Tillman, R., Craney, J. L., & Bolhofner, K. (2004). Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry, 61*(5), 459-467.
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., Craney, J. L., Delbello, M. P., & Soutullo, C. A. (2000). Diagnostic characteristics of 93 cases of a

prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 10(3), 157-164.

Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Delbello, M. P., Bolhofner, K., Craney, J. L., Frazier, J., Beringer, L., & Nickelsburg, M. J. (2002b). DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 12(1), 11-25.

Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Delbello, M. P., Frazier, J., & Beringer, L. (2002a). Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 12(1), 3-9.

Gershon, E. S., Hamovit, J., Guroff, J. J., Dibble, E., Leckman, J. F., Sceery, W., Targum, S. D., Nurnberger, J. I., Jr., Goldin, L. R., & Bunney, W. E., Jr. (1982). A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry*, 39(10), 1157-1167.

Giblin, J. M., & Strobel, A. L. (2011). Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *J Atten Disord*, 15(6), 491-498.

Golan, N., Shahar, E., Ravid, S., & Pillar, G. (2004). Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep*, 27(2), 261-266.

Goldman-Mellor, S., Caspi, A., Gregory, A. M., Harrington, H., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2015). Is insomnia associated with deficits in neuropsychological functioning? Evidence from a population-based study. *Sleep*, 38(4), 623-631.

- Goldstein, B. I., & Birmaher, B. (2012). Prevalence, clinical presentation and differential diagnosis of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 49(1), 3-14.
- Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Pérez-Algorta, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H. W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hillegers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord*, 19(7), 524-543.
- Goldstein, B. I., & Young, L. T. (2013). Toward clinically applicable biomarkers in bipolar disorder: focus on BDNF, inflammatory markers, and endothelial function. *Curr Psychiatry Rep*, 15(12), 425.
- Goldstein, T. R., Axelson, D. A., Birmaher, B., & Brent, D. A. (2007). Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: a 1-year open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(7), 820-830.
- Goldstein, T. R., Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B. I., Gill, M. K., Esposito-Smythers, C., Ryan, N. D., Strober, M. A., Hunt, J., & Keller, M. (2009). Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord*, 114(1-3), 174-183.
- Goldstein, T. R., Birmaher, B., Axelson, D., Ryan, N. D., Strober, M. A., Gill, M. K., Valeri, S., Chiappeta, L., Leonard, H., Hunt, J., Bridge, J. A., Brent, D. A., & Keller, M. (2005). History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord*, 7(6), 525-535.
- Goldstein, T. R., Fersch-Podrat, R., Axelson, D. A., Gilbert, A., Hlastala, S. A., Birmaher, B., & Frank, E. (2014). Early intervention for adolescents at high risk for the development of bipolar disorder: pilot study of

- Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT). *Psychotherapy (Chic)*, 51(1), 180-189.
- Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (1990). *Manic-Depressive Illness*. New York, NY: Oxford University Press.
- Greenhill, L., Puig-Antich, J., Goetz, R., Hanlon, C., & Davies, M. (1983). Sleep architecture and REM sleep measures in prepubertal children with attention deficit disorder with hyperactivity. *Sleep*, 6(2), 91-101.
- Grigg-Damberger, M., Gozal, D., Marcus, C. L., Quan, S. F., Rosen, C. L., Chervin, R. D., Wise, M., Picchiatti, D. L., Sheldon, S. H., & Iber, C. (2007). The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J Clin Sleep Med*, 3(2), 201-240.
- Gruber, J., Harvey, A. G., Wang, P. W., Brooks, J. O., 3rd, Thase, M. E., Sachs, G. S., & Ketter, T. A. (2009). Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Affect Disord*, 114(1-3), 41-49.
- Gruber, R., Xi, T., Frenette, S., Robert, M., Vannasinh, P., & Carrier, J. (2009). Sleep disturbances in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: a home polysomnography study. *Sleep*, 32(3), 343-350.
- Hafeman, D. M., Merranko, J., Goldstein, T. R., Axelson, D., Goldstein, B. I., Monk, K., Hickey, M. B., Sakolsky, D., Diler, R., Iyengar, S., Brent, D. A., Kupfer, D. J., Kattan, M. W., & Birmaher, B. (2017). Assessment of a Person-Level Risk Calculator to Predict New-Onset Bipolar Spectrum Disorder in Youth at Familial Risk. *JAMA Psychiatry*, 74(8), 841-847.
- Hartman, E. (1968). Longitudinal studies of sleep and dream patterns in manic-depressive patients. *Arch Gen Psychiatry*, 19(3), 312-329.

- Hartz, I., Furu, K., Bratlid, T., Handal, M., & Skurtveit, S. (2012). Hypnotic drug use among 0-17 year olds during 2004-2011: a nationwide prescription database study. *Scand J Public Health, 40*(8), 704-711.
- Harvey, A. G. (2008). Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry, 165*(7), 820-829.
- Harvey, A. G. (2009). The adverse consequences of sleep disturbance in pediatric bipolar disorder: implications for intervention. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 18*(2), 321-338, viii.
- Harvey, A. G., Mullin, B. C., & Hinshaw, S. P. (2006). Sleep and circadian rhythms in children and adolescents with bipolar disorder. *Dev Psychopathol, 18*(4), 1147-1168.
- Harvey, A. G., Schmidt, D. A., Scarna, A., Semler, C. N., & Goodwin, G. M. (2005). Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry, 162*(1), 50-57.
- Hayashi, M., Motoyoshi, N., & Hori, T. (2005). Recuperative power of a short daytime nap with or without stage 2 sleep. *Sleep, 28*(7), 829-836.
- Hlastala, S. A. (2003). Stress, social rhythms, and behavioral activation: psychosocial factors and the bipolar illness course. *Curr Psychiatry Rep, 5*(6), 477-483.
- Hollingshead, A. A. (1975). *Four-factor index of social status*. Yale University. New Haven, CT.
- Horrigan, J. P., & Barnhill, L. J. (1997). Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord, 27*(3), 313-323.

- Hosmer, D. W. L., S. . (2000). Model-Building Strategies and Methods for Logistic Regression. In W. A. Shewhart & S. S. Wilks (Eds.), *Applied Logistic Regression* (pp. 91-142). Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Houston, J. P., Lipkovich, I. A., Ahl, J., Rotelli, M. D., Baker, R. W., & Bowden, C. L. (2007). Initial symptoms of manic relapse in manic or mixed-manic bipolar disorder: post hoc analysis of patients treated with olanzapine or lithium. *J Psychiatr Res*, *41*(7), 616-621.
- Hudson, J. I., Lipinski, J. F., Frankenburg, F. R., Grochocinski, V. J., & Kupfer, D. J. (1988). Electroencephalographic sleep in mania. *Arch Gen Psychiatry*, *45*(3), 267-273.
- Hudson, J. I., Lipinski, J. F., Keck, P. E., Jr., Aizley, H. G., Lukas, S. E., Rothschild, A. J., Waternaux, C. M., & Kupfer, D. J. (1992). Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, *49*(5), 378-383.
- Hunt, J., Birmaher, B., Leonard, H., Strober, M., Axelson, D., Ryan, N., Yang, M., Gill, M., Dyl, J., Esposito-Smythers, C., Swenson, L., Goldstein, B., Goldstein, T., Stout, R., & Keller, M. (2009). Irritability without elation in a large bipolar youth sample: frequency and clinical description. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *48*(7), 730-739.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & F., Q. S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. (First ed.). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- Ingrassia, A., & Turk, J. (2005). The use of clonidine for severe and intractable sleep problems in children with neurodevelopmental disorders--a case series. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *14*(1), 34-40.

- Jackson, A., Cavanagh, J., & Scott, J. (2003). A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord*, *74*(3), 209-217.
- Jacobs, G. D., Pace-Schott, E. F., Stickgold, R., & Otto, M. W. (2004). Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med*, *164*(17), 1888-1896.
- Jadad, A. R., Carroll, D., Moore, A., & McQuay, H. (1996). Developing a database of published reports of randomised clinical trials in pain research. *Pain*, *66*(2-3), 239-246.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., Leon, A. C., Rice, J. A., & Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(6), 530-537.
- Juni, P., Witschi, A., Bloch, R., & Egger, M. (1999). The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *Jama*, *282*(11), 1054-1060.
- Kaplan, K. A., Talbot, L. S., Gruber, J., & Harvey, A. G. (2012). Evaluating sleep in bipolar disorder: comparison between actigraphy, polysomnography, and sleep diary. *Bipolar Disord*, *14*(8), 870-879.
- Kasper, S., & Wehr, T. A. (1992). The role of sleep and wakefulness in the genesis of depression and mania. *Encephale*, *18 Spec No 1*, 45-50.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., & Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *36*(7), 980-988.

- Kelly, R. J., & El-Sheikh, M. (2014). Reciprocal relations between children's sleep and their adjustment over time. *Dev Psychol*, *50*(4), 1137-1147.
- Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., Kumsta, R., Maughan, B., Golm, D., Hill, J., Rutter, M., Schlotz, W., & Sonuga-Barke, E. (2017). Adult disinhibited social engagement in adoptees exposed to extreme institutional deprivation: examination of its clinical status and functional impact. *Br J Psychiatry*, *211*(5), 289-295.
- Kent, J. M., Kushner, S., Ning, X., Karcher, K., Ness, S., Aman, M., Singh, J., & Hough, D. (2013). Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*, *43*(8), 1773-1783.
- Kessler, R. C., Adler, L. A., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Jaeger, S., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., & Zaslavsky, A. M. (2005). Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1442-1451.
- Kim, H. W., Yoon, I. Y., Cho, S. C., Kim, B. N., Chung, S., Lee, H., Kim, C. W., Park, S. K., & Yoo, H. J. (2010). The effect of OROS methylphenidate on the sleep of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, *25*(2), 107-115.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., & Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(7), 709-717.
- Kirov, R., Kinkelbur, J., Banaschewski, T., & Rothenberger, A. (2007). Sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, tic disorder, and comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*, *48*(6), 561-570.

- Kirov, R., Kinkelbur, J., Heipke, S., Kostanecka-Endress, T., Westhoff, M., Cohrs, S., Ruther, E., Hajak, G., Banaschewski, T., & Rothenberger, A. (2004). Is there a specific polysomnographic sleep pattern in children with attention deficit/hyperactivity disorder? *J Sleep Res*, 13(1), 87-93.
- Knowles, J. B., Cairns, J., MacLean, A. W., Delva, N., Prowse, A., Waldron, J., & Letemendia, F. J. (1986). The sleep of remitted bipolar depressives: comparison with sex and age-matched controls. *Can J Psychiatry*, 31(4), 295-298.
- Kochman, F. J., Hantouche, E. G., Ferrari, P., Lancrenon, S., Bayart, D., & Akiskal, H. S. (2005). Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 85(1-2), 181-189.
- Konofal, E., Lecendreux, M., & Cortese, S. (2010). Sleep and ADHD. *Sleep Med*, 11(7), 652-658.
- Kovacs, M. (1992). *Children's Depression Inventory*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems Inc.
- Kovacs, M., & Beck, A. T. (1977). An empirical-clinical approach toward a definition of childhood depression. In J. G. Schulterbrandt & A. Raskin (Eds.), *Depression in childhood: Diagnosis, treatment, and conceptual models* (pp. 1-25). New York, NY, USA: Raven Press.
- Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Danielyan, A., & Findling, R. L. (2005). Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord*, 7(6), 483-496.
- Kraepelin, E. (1921). *Manic-depressive insanity and paranoia* (R. M. Barclay, Trans.). Edinburgh: E&S Livingstone.

- Kushida, C. A., Littner, M. R., Morgenthaler, T., Alessi, C. A., Bailey, D., Coleman, J., Jr., Friedman, L., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Kramer, M., Lee-Chiong, T., Loubé, D. L., Owens, J., Pancer, J. P., & Wise, M. (2005). Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*, *28*(4), 499-521.
- Landin-Romero, R., Novo, P., Vicens, V., McKenna, P. J., Santed, A., Pomarol-Clotet, E., Salgado-Pineda, P., Shapiro, F., & Amann, B. L. (2013). EMDR therapy modulates the default mode network in a subsyndromal, traumatized bipolar patient. *Neuropsychobiology*, *67*(3), 181-184.
- Lecendreux, M., Konofal, E., Bouvard, M., Falissard, B., & Mouren-Simeoni, M. C. (2000). Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, *41*(6), 803-812.
- Leibenluft, E. (2011). Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am J Psychiatry*, *168*(2), 129-142.
- Leibenluft, E., Albert, P. S., Rosenthal, N. E., & Wehr, T. A. (1996). Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res*, *63*(2-3), 161-168.
- Leibenluft, E., Charney, D. S., Towbin, K. E., Bhangoo, R. K., & Pine, D. S. (2003). Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*, *160*(3), 430-437.
- Leibenluft, E., & Dickstein, D. (2008). Bipolar Disorder in Child and Adolescents. In M. Rutter (Ed.), *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry* (pp. 613-627). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Levenson, J. C., Wallace, M. L., Anderson, B. P., Kupfer, D. J., & Frank, E. (2015). Social rhythm disrupting events increase the risk of recurrence among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *17*(8), 869-879.

- Lewinsohn, P. M., Klein, D. N., & Seeley, J. R. (1995). Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 34*(4), 454-463.
- Lish, J. D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P. C., Price, R. A., & Hirschfeld, R. M. (1994). The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord, 31*(4), 281-294.
- Lofthouse, N., Fristad, M., Splaingard, M., & Kelleher, K. (2007). Parent and child reports of sleep problems associated with early-onset bipolar spectrum disorders. *J Fam Psychol, 21*(1), 114-123.
- Luby, J., & Belden, A. (2006). Defining and validating bipolar disorder in the preschool period. *Dev Psychopathol, 18*(4), 971-988.
- Masi, G., Perugi, G., Toni, C., Millepiedi, S., Mucci, M., Bertini, N., & Akiskal, H. S. (2006). The clinical phenotypes of juvenile bipolar disorder: toward a validation of the episodic-chronic-distinction. *Biol Psychiatry, 59*(7), 603-610.
- McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., Arnold, L. E., Lindsay, R., Nash, P., Hollway, J., McDougle, C. J., Posey, D., Swiezy, N., Kohn, A., Scahill, L., Martin, A., Koenig, K., Volkmar, F., Carroll, D., Lancor, A., Tierney, E., Ghuman, J., Gonzalez, N. M., Grados, M., Vitiello, B., Ritz, L., Davies, M., Robinson, J., McMahon, D. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med, 347*(5), 314-321.
- Mehl, R. C., O'Brien, L. M., Jones, J. H., Dreisbach, J. K., Mervis, C. B., & Gozal, D. (2006). Correlates of sleep and pediatric bipolar disorder. *Sleep, 29*(2), 193-197.

- Mendez, I., & Birmaher, B. (2010). Pediatric Bipolar Disorder: Do we know how to detect it? *Actas Esp Psiquiatr*, 38(3), 170-182.
- Mesman, E., Nolen, W. A., Reichart, C. G., Wals, M., & Hillegers, M. H. (2013). The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *Am J Psychiatry*, 170(5), 542-549.
- Meyers, O. I., & Youngstrom, E. A. (2008). A Parent General Behavior Inventory subscale to measure sleep disturbance in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 69(5), 840-843.
- Mick, E., & Faraone, S. V. (2008). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17(2), 261-284, vii-viii.
- Miklowitz, D. J., George, E. L., Axelson, D. A., Kim, E. Y., Birmaher, B., Schneck, C., Beresford, C., Craighead, W. E., Brent, D. A. (2004). Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 82 Suppl 1, S113-128.
- Milhiet, V., Etain, B., Boudebese, C., & Bellivier, F. (2011). Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris*, 105(4-6), 183-189.
- Mindell, J. A., & Owens, J. A. (2003). *Diagnosis and management of sleep problems*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ming, X., Gordon, E., Kang, N., & Wagner, G. C. (2008). Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. *Brain Dev*, 30(7), 454-460.
- Morash-Conway, J., Gendron, M., & Corkum, P. (2017). The role of sleep quality and quantity in moderating the effectiveness of medication in the treatment of children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*, 9(1), 31-38.

- Moreno, C., Laje, G., Blanco, C., Jiang, H., Schmidt, A. B., & Olfson, M. (2007). National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(9), 1032-1039.
- Moreno-Alcazar, A., Treen, D., Valiente-Gomez, A., Sio-Eroles, A., Perez, V., Amann, B. L., & Radua, J. (2017). Efficacy of Eye Movement Desensitization and Reprocessing in Children and Adolescent with Post-traumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Psychol*, *8*, 1750.
- Mostafavi, S. A., Mohammadi, M. R., Hosseinzadeh, P., Eshraghian, M. R., Akhondzadeh, S., Hosseinzadeh-Attar, M. J., Ranjbar, E., Koosshesh, S. M., & Keshavarz, S. A. (2012). Dietary intake, growth and development of children with ADHD in a randomized clinical trial of Ritalin and Melatonin co-administration: Through circadian cycle modification or appetite enhancement? *Iran J Psychiatry*, *7*(3), 114-119.
- National Institute of Mental Health. (2001). National Institute of Mental Health research roundtable on prepubertal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *40*(8), 871-878.
- Navarro, P. N. (2017). *Desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular; ensayo piloto en pacientes con trastorno bipolar, hipótesis de funcionamiento y revisión sistemática*. Universitat Autònoma de Barcelona, Facultat de Medicina.
- Novo, P., Landin-Romero, R., Radua, J., Vicens, V., Fernandez, I., Garcia, F., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P. J., Shapiro, F., & Amann, B. L. (2014). Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: a randomized, controlled pilot-study. *Psychiatry Res*, *219*(1), 122-128.

- Nowlin-Finch, N. L., Altshuler, L. L., Szuba, M. P., & Mintz, J. (1994). Rapid resolution of first episodes of mania: sleep related? *J Clin Psychiatry*, *55*(1), 26-29.
- O'Brien, L. M., Ivanenko, A., Crabtree, V. M., Holbrook, C. R., Bruner, J. L., Klaus, C. J., & Gozal, D. (2003). Sleep disturbances in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Res*, *54*(2), 237-243.
- Obermeyer, W. H., & Benca, R. M. (1996). Effects of drugs on sleep. *Neurol Clin*, *14*(4), 827-840.
- Obermeyer, W. H., & Benca, R. M. (1999). Effects of drugs on sleep. *Otolaryngol Clin North Am*, *32*(2), 289-302.
- Oh, D., & Kim, D. (2014). Eye movement desensitization and reprocessing for posttraumatic stress disorder in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*, *11*(3), 340-341.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255-1273.
- Okajima, I., Komada, Y., & Y., I. (2011). A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia. *Sleep and Biological Rhythms*, *9*, 24-34.
- Paruthi, S., Brooks, L. J., D'Ambrosio, C., Hall, W. A., Kotagal, S., Lloyd, R. M., Malow, B. A., Maski, K., Nichols, C., Quan, S. F., Rosen, C. L., Troester, M. M., & Wise, M. S. (2016). Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, *12*(6), 785-786.

- Pavuluri, M. N., Birmaher, B., & Naylor, M. W. (2005). Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 44*(9), 846-871.
- Pavuluri, M. N., Henry, D. B., Devineni, B., Carbray, J. A., & Birmaher, B. (2006). Child mania rating scale: development, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 45*(5), 550-560.
- Pavuluri, M. N., Herbener, E. S., & Sweeney, J. A. (2004). Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord, 80*(1), 19-28.
- Pawlyk, A. C., Jha, S. K., Brennan, F. X., Morrison, A. R., & Ross, R. J. (2005). A rodent model of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: the role of context after fear conditioning. *Biol Psychiatry, 57*(3), 268-277.
- Perlis, R. H., Miyahara, S., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Ostacher, M., DelBello, M. P., Bowden, C. L., Sachs, G. S., & Nierenberg, A. A. (2004). Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry, 55*(9), 875-881.
- Perlman, C. A., Johnson, S. L., & Mellman, T. A. (2006). The prospective impact of sleep duration on depression and mania. *Bipolar Disord, 8*(3), 271-274.
- Perry, A., Tarrier, N., Morriss, R., McCarthy, E., & Limb, K. (1999). Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *Bmj, 318*(7177), 149-153.
- Petti, T., Reich, W., Todd, R. D., Joshi, P., Galvin, M., Reich, T., Raymond DePaulo, J., & Nurnberger, J. (2004). Psychosocial variables in children and teens of extended families identified through bipolar affective disorder probands. *Bipolar Disord, 6*(2), 106-114.

- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry, 13*(9), 829, 833-857.
- Pliszka, S. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 46*(7), 894-921.
- Prihodova, I., Paclt, I., Kemlink, D., Skibova, J., Ptacek, R., & Nevsimalova, S. (2010). Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a two-night polysomnographic study with a multiple sleep latency test. *Sleep Med, 11*(9), 922-928.
- Raboni, M. R., Alonso, F. F., Tufik, S., & Suchecki, D. (2014). Improvement of mood and sleep alterations in posttraumatic stress disorder patients by eye movement desensitization and reprocessing. *Front Behav Neurosci, 8*, 209.
- Rao, U., Dahl, R. E., Ryan, N. D., Birmaher, B., Williamson, D. E., Rao, R., & Kaufman, J. (2002). Heterogeneity in EEG sleep findings in adolescent depression: unipolar versus bipolar clinical course. *J Affect Disord, 70*(3), 273-280.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Bethesda, CA, USA: University of California Los Angeles Brain Information Service.
- Reynolds, C. R., & Richmond, B. O. (1978). What I think and feel: a revised measure of children's manifest anxiety. *J Abnorm Child Psychol, 6*(2), 271-280.

- Riemann, D., Voderholzer, U., & Berger, M. (2002). Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression. *Neuropsychobiology*, *45 Suppl 1*, 7-12.
- Ritter, P. S., Marx, C., Lewtschenko, N., Pfeiffer, S., Leopold, K., Bauer, M., & Pfennig, A. (2012). The characteristics of sleep in patients with manifest bipolar disorder, subjects at high risk of developing the disease and healthy controls. *J Neural Transm (Vienna)*, *119(10)*, 1173-1184.
- Rizzo, C. J., Esposito-Smythers, C., Swenson, L., Birmaher, B., Ryan, N., Strober, M., Chiappetta, L., Valeri, S., Hunt, J., Axelson, D., Leonard, H., & Keller, M. (2007). Factors associated with mental health service utilization among bipolar youth. *Bipolar Disord*, *9(8)*, 839-850.
- Rodenburg, R., Benjamin, A., de Roos, C., Meijer, A. M., & Stams, G. J. (2009). Efficacy of EMDR in children: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, *29(7)*, 599-606.
- Ryan, N. D., Puig-Antich, J., Ambrosini, P., Rabinovich, H., Robinson, D., Nelson, B., Iyengar, S., & Twomey, J. (1987). The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, *44(10)*, 854-861.
- Sadeh, A. (2011). The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev*, *15(4)*, 259-267.
- Sadeh, A., Hauri, P. J., Kripke, D. F., & Lavie, P. (1995). The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep*, *18(4)*, 288-302.
- Sangal, R. B., Blumer, J. L., Lankford, D. A., Grinnell, T. A., & Huang, H. (2014). Eszopiclone for insomnia associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, *134(4)*, e1095-e1103.

- Schneider, H. E., Lam, J. C., & Mahone, E. M. (2016). Sleep disturbance and neuropsychological function in young children with ADHD. *Child Neuropsychol*, 22(4), 493-506.
- Schubert, S. J., Lee, C. W., & Drummond, P. D. (2011). The efficacy and psychophysiological correlates of dual-attention tasks in eye movement desensitization and reprocessing (EMDR). *J Anxiety Disord*, 25(1), 1-11.
- Seisdedos, N., Corral, S., Cordero, A., De la Cruz, M. V., Hernández, M. V., & Pereña, J. (1999). *WAIS III. Manual Técnico*. Madrid: TEA Ediciones.
- Shanahan, L., Copeland, W. E., Angold, A., Bondy, C. L., & Costello, E. J. (2014). Sleep problems predict and are predicted by generalized anxiety/depression and oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(5), 550-558.
- Shapiro, F. (1989). Eye movement desensitization: a new treatment for post-traumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 20(3), 211-217.
- Silber, M. H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M. H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M. M., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Keenan, S. A., Kryger, M. H., Penzel, T., Pressman, M. R., & Iber, C. (2007). The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*, 3(2), 121-131.
- Silvestri, R., Gagliano, A., Arico, I., Calarese, T., Cedro, C., Bruni, O., Conduro, R., Germano, E., Gervasi, G., Siracusano, R., Vita, G., & Bramanti, P. (2009). Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med*, 10(10), 1132-1138.
- Sitaram, N., Nurnberger, J. I., Jr., Gershon, E. S., & Gillin, J. C. (1982). Cholinergic regulation of mood and REM sleep: potential model and marker of vulnerability to affective disorder. *Am J Psychiatry*, 139(5), 571-576.

- Skeldon, A. C., Derks, G., & Dijk, D. J. (2016). Modelling changes in sleep timing and duration across the lifespan: Changes in circadian rhythmicity or sleep homeostasis? *Sleep Med Rev*, 28, 96-107.
- Sollars, P. J., & Pickard, G. E. (2015). The Neurobiology of Circadian Rhythms. *Psychiatr Clin North Am*, 38(4), 645-665.
- Spencer, T., Biederman, J., Coffey, B., Geller, D., Faraone, S., & Wilens, T. (2001). Tourette disorder and ADHD. *Adv Neurol*, 85, 57-77.
- Staton, D. (2008). The impairment of pediatric bipolar sleep: hypotheses regarding a core defect and phenotype-specific sleep disturbances. *J Affect Disord*, 108(3), 199-206.
- Steiger, A., & Kimura, M. (2010). Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *J Psychiatr Res*, 44(4), 242-252.
- Stickgold, R. (2002). EMDR: a putative neurobiological mechanism of action. *J Clin Psychol*, 58(1), 61-75.
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*, 5(6), 436-466.
- Stringaris, A., Baroni, A., Haimm, C., Brotman, M., Lowe, C. H., Myers, F., Rustgi, E., Wheeler, W., Kayser, R., Towbin, K., & Leibenluft, E. (2010). Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation: risk for manic episodes on follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(4), 397-405.
- Stringaris, A., Rowe, R., & Maughan, B. (2012). Mood dysregulation across developmental psychopathology--general concepts and disorder specific expressions. *J Child Psychol Psychiatry*, 53(11), 1095-1097.

- 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. *Arch Pediatr Adolesc Med*, *162*(4), 336-342.
- Swann, A. C., Secunda, S. K., Stokes, P. E., Croughan, J., Davis, J. M., Koslow, S. H., & Maas, J. W. (1990). Stress, depression, and mania: relationship between perceived role of stressful events and clinical and biochemical characteristics. *Acta Psychiatr Scand*, *81*(4), 389-397.
- Talbot, L. S., Hairston, I. S., Eidelman, P., Gruber, J., & Harvey, A. G. (2009). The effect of mood on sleep onset latency and REM sleep in interepisode bipolar disorder. *J Abnorm Psychol*, *118*(3), 448-458.
- Taylor, J. A. (1951). The relationship of anxiety to the conditioned eyelid response. *J Exp Psychol*, *41*(2), 81-92.
- Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, *387*(10024), 1240-1250.
- Tikotzky, L., & Sadeh, A. (2010). The role of cognitive-behavioral therapy in behavioral childhood insomnia. *Sleep Med*, *11*(7), 686-691.
- Tillman, R., & Geller, B. (2003). Definitions of rapid, ultrarapid, and ultradian cycling and of episode duration in pediatric and adult bipolar disorders: a proposal to distinguish episodes from cycles. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *13*(3), 267-271.
- Tillman, R., Geller, B., Craney, J. L., Bolhofner, K., Williams, M., & Zimmerman, B. (2004). Relationship of parent and child informants to prevalence of mania symptoms in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry*, *161*(7), 1278-1284.

- Towbin, K., Axelson, D., Leibenluft, E., & Birmaher, B. (2013). Differentiating bipolar disorder-not otherwise specified and severe mood dysregulation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 52*(5), 466-481.
- Van der Heijden, K. B., Smits, M. G., Van Someren, E. J., & Gunning, W. B. (2005). Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int, 22*(3), 559-570.
- Van Meter, A. R., Moreira, A. L., & Youngstrom, E. A. (2011). Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry, 72*(9), 1250-1256.
- Virring, A., Lambek, R., Thomsen, P. H., Moller, L. R., & Jennum, P. J. (2016). Disturbed sleep in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is not a question of psychiatric comorbidity or ADHD presentation. *J Sleep Res, 25*(3), 333-340.
- Waldon, J., Begum, E., Gendron, M., Rusak, B., Andreou, P., Rajda, M., & Corkum, P. (2016). Concordance of actigraphy with polysomnography in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res, 25*(5), 524-533.
- Walker, M. P. (2009). The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci, 1156*, 168-197.
- Wals, M., Reichart, C. G., Hillegers, M. H., Van Os, J., Verhulst, F. C., Nolen, W. A., & Ormel, J. (2003). Impact of birth weight and genetic liability on psychopathology in children of bipolar parents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 42*(9), 1116-1121.
- Wehr, T. A., Goodwin, F. K., Wirz-Justice, A., Breitmaier, J., & Craig, C. (1982). 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. *Arch Gen Psychiatry, 39*(5), 559-565.

- Wehr, T. A., Sack, D. A., & Rosenthal, N. E. (1987). Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry*, *144*(2), 201-204.
- Wehr, T. A., Turner, E. H., Shimada, J. M., Lowe, C. H., Barker, C., & Leibenluft, E. (1998). Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry*, *43*(11), 822-828.
- Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Adams, P., Wolk, S., Verdeli, H., & Olfson, M. (2000). Brief screening for family psychiatric history: the family history screen. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(7), 675-682.
- Werry, J. S., McClellan, J. M., & Chard, L. (1991). Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *30*(3), 457-465.
- Werth, E., Dijk, D. J., Achermann, P., & Borbely, A. A. (1996). Dynamics of the sleep EEG after an early evening nap: experimental data and simulations. *Am J Physiol*, *271*(3 Pt 2), R501-510.
- West, A. E., Schenkel, L. S., & Pavuluri, M. N. (2008). Early childhood temperament in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychol*, *64*(4), 402-421.
- West, A. E., Weinstein, S. M., Peters, A. T., Katz, A. C., Henry, D. B., Cruz, R. A., & Pavuluri, M. N. (2014). Child- and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *53*(11), 1168-1178.
- Wiebe, S., Carrier, J., Frenette, S., & Gruber, R. (2013). Sleep and sleepiness in children with attention deficit / hyperactivity disorder and controls. *J Sleep Res*, *22*(1), 41-49.

- Wilens, T. E., Biederman, J., Millstein, R. B., Wozniak, J., Haheesy, A. L., & Spencer, T. J. (1999). Risk for substance use disorders in youths with child- and adolescent-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 38*(6), 680-685.
- Willcutt, E. G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics, 9*(3), 490-499.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry, 57*(11), 1336-1346.
- Wirz-Justice, A., Benedetti, F., Berger, M., Lam, R. W., Martiny, K., Terman, M., & Wu, J. C. (2005). Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med, 35*(7), 939-944.
- Wirz-Justice, A., & Van den Hoofdakker, R. H. (1999). Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry, 46*(4), 445-453.
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization
- Wozniak, J., Biederman, J., Faraone, S. V., Frazier, J., Kim, J., Millstein, R., Gershon, J., Thornell, A., Cha, K., & Snyder, J. B. (1997). Mania in children with pervasive developmental disorder revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 36*(11), 1552-1559; discussion 1559-1560.
- Wozniak, J., Biederman, J., Kiely, K., Ablon, J. S., Faraone, S. V., Mundy, E., & Mennin, D. (1995). Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset

- bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(7), 867-876.
- Wu, J. C., & Bunney, W. E. (1990). The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry*, 147(1), 14-21.
- Yen, S., Frazier, E., Hower, H., Weinstock, L. M., Topor, D. R., Hunt, J., Goldstein, T. R., Goldstein, B. I., Gill, M. K., Ryan, N. D., Strober, M., Birmaher, B., & Keller, M. B. (2015). Borderline personality disorder in transition age youth with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 132(4), 270-280.
- Youngstrom, E. A., Birmaher, B., & Findling, R. L. (2008). Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disord*, 10(1 Pt 2), 194-214.
- Zhabenko, O., Austic, E., Conroy, D. A., Ehrlich, P., Singh, V., Epstein-Ngo, Q., Cunningham, R. M., & Walton, M. A. (2016). Substance Use as a Risk Factor for Sleep Problems Among Adolescents Presenting to the Emergency Department. *J Addict Med*, 10(5), 331-338.

Índice de Figuras

1	Organización de los Fenotipos de la Manía Infanto-Juvenil y su relación con el DSM	35
2	Variables biológicas evaluadas a través de la polisomnografía	58
3	Histograma del sueño	59
4	Evolución del sueño No REM, sueño REM, despertares nocturnos después del primer <i>epoch</i> y latencia del sueño a lo largo de la vida	64
5	Registro polisomnográfico característico en vigilia	65
6	Registro polisomnográfico característico N2	65
7	Registro polisomnográfico característico N3	66
8	Registro polisomnográfico característico REM con movimientos oculares	67
9	Registro polisomnográfico característico REM sin movimientos oculares	67
10	La reducción de sueño como causa principal inmediata para la aparición de un episodio de manía (<i>final common pathway</i>)	70
11	Procedimiento común para ambos estudios (Recogida de los datos de los participantes)	108
12	Obtención del grupo con diagnóstico de Trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo	115
	a. Valor medio de la densidad REM predicha por el modelo de regresión lineal múltiple ajustado y su intervalo de confianza (95%) según el seguimiento con tratamiento antidepresivo y los episodios de sueño REM	131
13	b. Diferencia en los valores medios de la densidad REM predichos por el modelo de regresión lineal múltiple ajustado y su intervalo de confianza (95%) entre los sujetos en tratamiento antidepresivo y los sujetos sin dicho tratamiento según los episodios de sueño REM	132
14	Valor medio de la densidad REM predicho por el modelo de regresión lineal múltiple ajustado y su intervalo de confianza (95%) según la variable grupo.....	133
15	Diagrama de flujo de la selección de los estudios	190

Índice de Tablas

1	Sintomatología nuclear del TBP según diferentes autores (estudios prospectivos)	28-29
2	Fenotipos de la manía Infanto-Juvenil según Leibenluft	34
3	Trastornos comórbidos en el Trastorno bipolar pediátrico según distintos autores	38-40
4	Modificación de la arquitectura del sueño a lo largo de la vida ...	63
5	Características de diferentes estudios realizados con polisomnografía en adultos con trastorno bipolar	74-75
6	Resultados polisomnográficos de los estudios realizados en adultos con trastorno bipolar	76
7	Características de los estudios realizados a niños y adolescentes con trastorno bipolar según distintos autores	78
8	Resultados polisomnográficos de los estudios realizados a niños y adolescentes con trastorno bipolar	79
9	Características de los estudios realizados a niños y adolescentes con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad según distintos autores	84-85
10	Resultados polisomnográficos de los estudios realizados a niños y adolescentes con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	86
11	Variables polisomnográficas evaluadas en el trabajo	107
12	Características clínicas y demográficas de los grupos TBP, TDAH y HC	120-121
13	Variables polisomnográficas en los grupos TBP, TDAH y HC	124
14	Coeficientes de correlación de Spearman (<i>Rank-Order</i>) (r_s) entre síntomas psiquiátricos y variables polisomnográficas en el grupo bipolar	126
15	Características descriptivas de la muestra del Estudio II	128-129
16	Modelos de regresión lineal múltiple ajustados para la densidad REM y la latencia a REM. Coeficientes del modelo e intervalos de confianza al 95%	130
17	Objetivos, hipótesis y resultados obtenidos en los Estudios I y II	148-151
18	Principales características de los estudios incluidos en la revisión	191-192
19	Resultados de los estudios incluidos en la revisión	193

Actividades realizadas durante el Doctorado (2013-2018) ¹⁰

Formación Continuada

1. **XXVI Reunión anual de la Sociedad Española del Sueño (SES)**. 26-28 abril 2018, Barcelona.
2. **EndNote X7 Basics**. Patricia Weiss, MLIS. 30 enero 2018, Health Sciences Library System, University of Pittsburgh.
3. **PowerPoint for Conference Posters**. Julia Dahm. 23 enero, 2018, Health Sciences Library System, University of Pittsburgh.
4. **Presenting your research in English- The language of Science**. 13 noviembre, 2017, *Center Postdoctoral Affairs* , *School of Medicine*, University of Pittsburgh.
5. **Center for Sleep and Circadian Science, Research Day 2017 (CSCS)**. *Translational circadian rhythms methods*. Presentación de la comunicación "*Composite scale of morningness and polysomnography in children with bipolar and attention deficit hyperactivity disorders*". 9 noviembre 2017, University of Pittsburgh.
6. **64th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)**. 23-28 octubre, 2017. Washington DC. *Advanced psychopharmacology update: balancing benefits and risks (Institute 1)*. Jeffrey R. Strawn, MD & Barbara J. Coffey, MD, MS. 24/10/17. *Insomnia: The sleeping giant of pediatric public health (Institute 6)*. Anna Ivanenko, MD, PhD & Jess P. Shatkin, MD, MPH. 27/10/2017.
7. **CABS Conference**. *Evidence-based therapy and assessment approaches for bipolar spectrum disorders in youth*. Course directors: Boris Birmaher, MD & Rasim Somer Diler, MD. Keynote speaker: David Miklowitz, PhD, Semel Institute, University of California Los Angeles. The University Club. 19 octubre 2017, University of Pittsburgh.
8. **2017 Developmental affective neuroscience Symposium**. *Development of the emotional brain in social context: Implications for affective psychopathology*. Program chair: Cecile D. Ladouceur, PhD. Program

¹⁰ en letra resaltada figuran aquellas actividades que presentan una relación directa con el doctorado

- co-chair: Judy Cameron, PhD. 12-13 octubre, 2017. The University Club, University of Pittsburgh.
9. Eating Disorders conference. *Current issues in clinical practice: a community discussion*. Course director: Alexis M. Fertig, MD, MPH. 28 septiembre, 2017. Herberman Conference Center. University of Pittsburgh.
 10. 6th Annual conference on ADHD and executive function. Course directors: Aaron Jennings, LCSW; Brooke Molina, PhD & John Carter Brooks, MD. 8 septiembre, 2017. The University Club, University of Pittsburgh.
 11. **XXV Reunión anual de la Sociedad Española del Sueño (SES)**. 20-22 abril 2017, Santander.
 12. **XVIII Simposio sobre Trastornos Con trastorno bipolar: Psiquiatría de precisión para el trastorno bipolar y la depresión**. 17 febrero 2017, Barcelona.
 13. XI Jornadas Científicas de la Fundación Alicia Koplowitz. Etapa perinatal y primera infancia: Prevención y atención temprana en Psiquiatría Infantil. 27 y 28 octubre 2016, Madrid.
 14. 12ª Reunión Anual de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil. 14 octubre 2016, Barcelona.
 15. 60º Congreso de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AEPNYA-AACAP). 1-4 junio 2016, San Sebastián.
 16. Massachusetts General Hospital “Child & Adolescent Psychopharmacology course 2016”. 4-6 marzo, Boston, EUA.
 17. **XXIV Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño**. 31 marzo-2 abril 2016, Valladolid.
 18. Abordaje de los primeros episodios psicóticos (PEP's) desde una perspectiva traslacional y de investigación básica. 26 febrero 2016, Bilbao.
 19. **XVII Simposio sobre Trastornos Con trastorno bipolar**. 29 enero 2016, Barcelona.
 20. X Jornadas Científicas de la Fundación Alicia Koplowitz. Actualización en Intervenciones Terapéuticas basadas en la evidencia para los trastornos mentales del niño y del adolescente.

- 29 y 30 de octubre 2015, Madrid.
21. 11ª Reunión Anual de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil.
16 octubre 2015, Girona.
22. 16th *International ESCAP CONGRESS from research to clinical practice*.
20-24 junio 2015, Madrid.
23. **XXIII Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño**.
12-14 marzo 2015, Lleida.
24. **XVI Simposio sobre Trastornos Con trastorno bipolar: Nueva comprensión de un viejo problema**. 30 enero 2015, Barcelona.
25. **Curso Escales d'avaluació psiquiàtrica**.
Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, 14-28 octubre 2014, Barcelona.
26. 10ª Reunión Anual de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil.
octubre 2014, Barcelona.
27. 1ª Jornada Catalana d'Hospitals de Dia de Salut Mental per a Nens i Adolescents. junio 2014, Hospital Clínic, Barcelona.
28. 59º Congreso de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, AEPNYA. mayo 2014, Santander.
29. **Curs Introducció a l'anàlisi estadístic de dades mèdiques amb el programa SPSS per a Windows**. 13-24 enero 2014, Centre d'Estudis Col·legials del Col·legi Oficial de Metges de Barcelona.
30. **I Jornada de Avances en Paidopsiquiatría Trastorno Bipolar de Inicio Precoz**. febrero 2013, Hospital Clínic, Barcelona.
31. **II Simposio Internacional, Red de expertos en Déficit de Atención e Hiperactividad (REDAH)**. abril 2013, Barcelona.
32. 58º Congreso de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, AEPNYA. mayo 2013, Granada.
33. **5th World Congress on Sleep Medicine. World Association of Sleep Medicine and Spanish Sleep Society**.
septiembre-octubre 2013, València.
34. 9ª Reunión Anual de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil.
octubre 2013, Barcelona.
35. **Curs Mètodes estadístics bàsics en les ciències de la salut**.
11 noviembre-3 diciembre 2013, Centre d'Estudis Col·legials del Col·legi Oficial de Metges de Barcelona.

36.IV Simposio para profesionales: Disregulación emocional en el TDAH y sus comorbilidades.

diciembre 2013, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

37. Curso MEF/PEF de Psiquiatría 2012-2013. Acadèmia de les Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de les Balears, Barcelona.

Comunicaciones / Pósteres (sólo como primer/segundo autor)

Congresos Nacionales

1. Estrada X, Álvarez I, Camprodon E, Batlle S, Martín LM, Pérez S, Romero S. **Escala compuesta de matutinidad y dimensiones psicopatológicas.** XXVI Reunión anual de la Sociedad Española del Sueño (SES). 26-28 abril 2018, Barcelona.
2. Estrada X, Álvarez I, Batlle S, Camprodon E, Pérez V, Romero S. **“Composite scale of morningness and polysomnography in children with bipolar and attention deficit hyperactivity disorders”.** Center for Sleep and Circadian Science, Research Day 2017 (CSCS). *Translational circadian rhythms methods*. 9 noviembre 2017, University of Pittsburgh.
3. Estrada X, Álvarez I, Camprodon E, Batlle S, Martín LM, Pérez S, Romero S. **Escala compuesta de matutinidad y sueño REM en niños con trastorno bipolar y TDAH.** XXV Reunión anual de la Sociedad Española del Sueño (SES). 20-22 abril 2017, Santander.
4. Estrada X, Álvarez I, Camprodon E, Batlle S, Martín LM, Pérez V, Romero S. **Intentant diferenciar categories: comportament de l'escala composta de matutinitat en nens bipolars i nens TDAH.** 12^a Reunió Anual de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil. 14 octubre 2016, Barcelona.
5. Estrada X, Álvarez I, Bleda MJ, Martín LM, Pérez V, Romero S. **El sueño REM y la capacidad atencional en una muestra de niños con trastorno disregulado y disruptivo del estado de ánimo y con trastorno bipolar.** 60^o Congreso de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AEPNYA-AACAP). 1-4 junio 2016, San Sebastián.

6. Camprodon E, Estrada X, Batlle S, Sorli R, Martín LM, Pérez V. Evaluación cualitativa de la eficacia de un grupo psicoeducativo de padres de niños con temperamento ansioso. 60º Congreso de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AEPNYA-AACAP). 1-4 junio 2016, San Sebastián.
7. Garcia B, Estrada X, Álvarez N, Álvarez I. **Sueño y TDAH: Valoración por polisomnografía y cuestionarios del sueño.** XXIV Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño. 31 marzo-2 abril 2016, Valladolid.
8. Estrada X, Álvarez I, Batlle S, Camprodon E, Bleda MJ, Nascimento MT, Pujals E, Martín LM, Pérez V, Romero S. **Sueño REM y capacidad atencional en una muestra de niños con trastorno psiquiátrico.** Comunicación oral en la XXIV Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño. 31 marzo-2 abril 2016, Valladolid.
9. Estrada X, Álvarez I, Batlle S, Camprodon E, Petrizan A, Nascimento MT, Marrón M, Pujals E, Martín LM, Bleda MJ, Álvarez E, Pérez V, Romero S. **Els nens bipolars mouen més els ulls durant el son REM que els nens amb el trastorn disruptiu i desregulat de l'estat de l'ànim.** En: 11ª reunió de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears). Girona. Octubre 2015.
10. Estrada X, Álvarez I, Camprodon E, Batlle S, Nascimento MT, Petrizán A, Marrón M, Martín LM, Pérez V, Romero S. **El trastorno de desregulación disruptivo del estado de ánimo, el Trastorno bipolar pediátrico, sueño y arousal.** XXIII Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño. 12-14 marzo 2015, Lleida.
11. Batlle S, Estrada X, Camprodon E, Petrizán A, Baeza E, Nascimento MT, Martín LM, Pérez V. **Estructura factorial, sensibilidad y especificidad de la escala de manía de la Child Behavior Checklist (CBCL-MS) en población española.** IV Symposium Nacional de Psicología Clínica y de la Salud con niños y adolescentes. Universidad Miguel Hernández. 13-15 Noviembre 2014, Elche, Alicante.
12. Estrada X, Álvarez I, Batlle S, Camprodon E, Marrón M, Baeza E, Petrizán A, Nascimento MT, Pujals E, Duñó ML, Martín LM, Pérez V. **Diferencias polisomnográficas entre el trastorno de desregulación**

- disruptivo del estado de ánimo y el Trastorno bipolar pediátrico.** IV Symposium Nacional de Psicología Clínica y de la Salud con niños y adolescentes. Universidad Miguel Hernández. 13-15 Noviembre 2014, Elche, Alicante.
13. Estrada X, Álvarez I, Batlle S, Camprodon E, Marrón M, Baeza E, Petrizan A, Nascimento MT, Pujals E, Duñó ML, Martín LM, Pérez V, Romero S. **Diferències polisomnogràfiques entre el trastorn de desregulació disruptiu de l'estat d'ànim i el trastorn bipolar pediàtric.** En: 10^a reunió de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears). Octubre 2014, Barcelona.
14. Batlle S, Estrada X, Camprodon E, Petrizan A, Baeza E, Marrón M, Nascimento MT, Martín LM, Pérez V. **Cribatge de la clínica bipolar per medi de la Child Behavior Checklist (CBCL-AAA vs CBCL-MS): anàlisi factorial, sensibilitat i especificitat.** En: 10^a reunió de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears). Octubre 2014, Barcelona.
15. Camprodon E, Estrada X, Batlle S, Duñó L, Baeza E, Petrizan A, Marrón M, Martín-Lopez LM, Pérez-Solá V. Ansiedad social en la infancia y adolescencia: revisión de los tratamientos basados en la evidencia y empíricamente probados. En: 59^o Congreso de la Asociación Española de Psiquiatria del Niño y el Adolescente: evolución de los trastornos mentales infantiles ¿cómo influyen la prevención y la intervención?. Mayo 2014, Santander.
16. Estrada X, Álvarez I, Batlle S, Camprodon E, Baeza E, Petrizán A, Nascimento MT, Pujals E, Duñó L, Martín LM, Pérez V, Romero S. **Estudio piloto de la arquitectura del sueño en niños con trastorno bipolar y en niños de elevado riesgo.** En: 59^o Congreso de la Asociación Española de Psiquiatria del Niño y el Adolescente: evolución de los trastornos mentales infantiles ¿cómo influyen la prevención y la intervención? Mayo 2014, Santander.
17. Batlle Vila S, Estrada Prat X, Camprodon Rosanas E, Aceña Díaz M, Petrizan Aleman A, Baeza Tena E, Marrón Cordón M, Díaz Digón L, Duñó Ambrós L, Martín López LM. Comportament de les variables del

- TASS (Test d'atenció Selectiva i Sostinguda) en 3 grups de subjectes: TDAH sense i amb tractament amb metilfenidat versus controls-escolars: dades inicials. En: 9^a reunió de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears). Octubre 2013, Barcelona.
18. Estrada Prat X, Álvarez Guerrico I, Príncipe A, Camprodon Rosanas E, Batlle Vila S, Duñó Ambrós L, Martín López LM. **Alteracions del son en el Trastorn Bipolar Pediàtric**. En: 9^a reunió de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears). Octubre 2013, Barcelona.
19. Batlle Vila S, Estrada Prat X, Camprodon Rosanas E, Duñó Ambrós L, Aceña Díaz M, Marrón Cordón M, Martín López LM. Respuesta al metilfenidato de los síntomas nucleares del TDAH en función de la dosis: baja, media y alta. En: 58^o Congreso de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y el Adolescente: cerebro, crianza y desarrollo emocional en niños y adolescentes. Mayo 2013, Granada.
20. Camprodon Rosanas E, Estrada Prat X, Batlle Vila S, Duñó Ambrós L, Aceña Díaz M, Marrón Cordón M, Martín López LM, Ribas-Fitó N. El Tempo Cognitivo Lento: Revisión de un constructo. En: 58^o Congreso de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y el Adolescente: cerebro, crianza y desarrollo emocional en niños y adolescentes. Mayo 2013, Granada.

Congresos Internacionales

1. Batlle S, Estrada X, Camprodon E., Petrizán A., Baeza E., Nascimento MT, Marrón M, Martín LM, Pérez V. **Propiedades psicométricas de la adaptación al castellano de la Escala de Desesperanza de Beck en población infanto-juvenil**. II *Edition of the Core-Seminars in Mental Health: "Etiology, Intervention and Prevention of Suicide"*. Strategic Research Community in Mental Health (CORE). 4 noviembre 2015, Universitat Autònoma de Barcelona, Auditori Josep Marull Hospital del Mar, Barcelona.

2. Estrada X, Álvarez I, Camprodon E, Batlle S, Nascimento MT, Baeza E, Petrizán A, Martín LM, Pérez V, Romero S. ***Disruptive mood dysregulation disorder and pediatric bipolar disorder. Sleep and attention.*** 16th International ESCAP Congress from research to clinical practice. 20-24 junio 2015, Madrid.
3. I. Álvarez Guerrico, X. Estrada Prat, A. Príncipe, B. García Parra, I. Royo de Mingo. ***Nocturnal Polysomnography and Sleep Architecture characterization in children with Bipolar disorder versus Attention Deficit and Hyperactivity Disorder.*** En: 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN). 2014, Berlín.

Congresos Mundiales

1. Estrada Prat X, Álvarez Guerrico I, Príncipe A, Batlle Vila S, Martín López LM, Duñó Ambrós L. ***Sleep architecture disturbances in children with bipolar disorder versus attention deficit and hyperactivity disorder: a pilot study.*** En: 5th World Congress on Sleep Medicine (WASM). septiembre-octubre 2013, Valencia.

Revistas con factor de impacto (sólo como primer/segundo autor)

1. Estrada Prat, X., Álvarez Guerrico, I., Bleda Hernández, M. J., Camprodon Rosanas, E., Batlle Vila, S., Pujals Altés, E., Nascimento Osorio, M. T., Martín López, L. M., Álvarez Martínez, E., Pérez Solá, V., Romero Cela, S. ***Estudio del sueño en niños con trastorno de disregulación disruptivo del estado de ánimo y con trastorno bipolar.*** Actas Esp Psiquiatr 2017;45(1):12-20.
2. Estrada X, Álvarez I, Camprodon E, Batlle S, Nascimento MT, Baeza E, Petrizán A, Martín LM, Pérez V, Romero S. ***Disruptive mood dysregulation disorder and pediatric bipolar disorder. Sleep and attention.*** *European Child and Adolescent Psychiatry.* Junio 2015; 24 (Suppl 1): S245.
3. Estrada Prat X, Álvarez Guerrico I, Príncipe A, Batlle Vila S, Martín López LM, Duñó Ambrós L. ***Sleep architecture disturbances in***

children with bipolar disorder versus attention deficit and hyperactivity disorder: a pilot study.

Sleep Med. 2013; 14 (Suppl 1): e235–e236.

Revistas con factor de impacto (distinto a primer/segundo autor)

1. Petrizán A, Forcadell E, Nascimento MT, Camprodon E, Estrada X, Martín LM. El enfoque cognitivo en el tratamiento de una adolescente con obsesiones y compulsiones de contenido sexual. *Revista de Psicología Clínica niños y adolescentes* 2017. En prensa.
2. Pujals E, Batlle S, Camprodon E, Pujals S, Estrada X, Aceña M, Petrizán A, Duñó L, Martí J, Martín LM, Pérez V. *Brief Report: Translation and Adaptation of the Theory of Mind Inventory to Spanish.* *J Autism Dev Disord.* Setembre 2015.
3. Duñó L, Batlle S, Estrada X, Camprodon E, Pujals E, Baeza E, Petrizán A, Nascimento MT, Martín LM, Pérez V. *Clinical predictors of response MPH in ADHD. Preliminary Study. European Child and Adolescent Psychiatry.* Junio 2015; 24(Suppl 1):S138-S139.
4. Duñó L, Pujals E, Estrada X, Nascimento MT, Petrizán A, Batlle S, Baeza E, Camprodon E, Pérez V, Martín LM. *ADHD stimulant response. Clinical prediction research. 5th World Congress on ADHD: From Child to Adult disorder. ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders.* Mayo 2015; 7(S1):S43.
5. Batlle S, Aceña M, Camprodon E, Estrada X, Marrón M, Petrizán A, Baeza E, Martín LM, Duñó L. *Therapeutic response of methylphenidate in ADHD core symptoms depending on dose: Low, medium and high. Atten Defic Hyperact Disord.* 2013; 5(1):209.
6. Camprodon E, Aceña M, Duñó L, Batlle S, Estrada X, Ribas N, Marrón M, Martín LM. *Sluggish cognitive tempo: Prevalence and clinical characteristics in a Spanish pediatric general population. Atten Defic Hyperact Disord.* 2013; 5(1):191.
7. Camprodon-Rosanas E., Batlle-Vila S., Estrada-Prat X., Petrizán-Alemán A., Pujals-Altés E., Martín-López L.M., Pérez-Solá V., Ribas-Fitó N. *Sluggish Cognitive Tempo in a Child and Adolescent Clinical Outpatient*

Setting. Journal of Psychiatric Practice. 2016; 22(5):355-362.

Revistas sin factor de impacto (sólo como primer/segundo autor)

1. Camprodon E, Estrada X, Batlle S, Duñó L, Baeza E, Petrizán A, Marrón M, Martín LM, Pérez V. Ansiedad social en la infancia y adolescencia: revisión de los tratamientos basados en la evidencia y empíricamente probados.
Rev Psiquiatr Infanto-Juv. 2014; 31 (2): 96-7. *Revista no indexada.*
2. Estrada X, Álvarez I, Batlle S, Camprodon E, Baeza E, Petrizán A, Nascimento MT, Pujals E, Duñó L, Martín LM, Pérez V, Romero S. **Estudio piloto de la arquitectura del sueño en niños con trastorno bipolar y en niños de elevado riesgo.**
Rev Psiquiatr Infanto-Juv. 2014; 31 (2): 175-6. *Revista no indexada.*
3. Batlle S, Estrada X, Camprodon E, Duñó L, Aceña M, Marrón M, Martín LM. Respuesta al metilfenidato de los síntomas nucleares del TDAH en función de la dosis: baja, media y alta.
Rev Psiquiatr Infanto-Juv. 2013; 30 (2): 160-1. *Revista no indexada.*
4. Camprodon E, Estrada X, Batlle S, Duñó L, Aceña M, Marrón M, Martín LM, Ribas N. El Tempo Cognitivo Lento: Revisión de un constructo.
Rev Psiquiatr Infanto-Juv. 2013; 30(2):104-5. *Revista no indexada.*

Revisión de artículos

Revista: *Journal of Attention Disorders.* Artículo revisado: *A Familial risk analysis of emotional dysregulation: A controlled Study.* 25 mayo 2015.

Libros (autoría de capítulos de libros editados en España)

1. X. Estrada Prat. **Trastorno bipolar pediátrico: revisión del concepto actual.** En: Tomàs J, Bielsa A, Rafael A, editores. Trastorno Bipolar de inicio precoz: consensos y discrepancias. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2013. 245-266. ISBN: 978-84-9835-745-5 (versión impresa); 978-84-9835-746-2 (versión electrónica).

2. S. Batlle; E. Camprodon; X. Estrada; A. Petrizán; M. T. Nascimento; E. Baeza; L. Díaz; R. Sorlí; P. Siñol; M. Marrón. **Psicopatología en la infancia y la adolescencia**. Pediatría en Atención Primaria, 4^{ra} edición.

Becas recibidas

Beca Fundación Alicia Koplowitz (1-09-2017/28-02-2018). Estancia de seis meses con el Profesor Boris Birmaher en *Child and Adolescent Bipolar Spectrum Services (CABS)*, Western Psychiatric Institute and Clinic (WPIC), University of Pittsburgh Medical Center (UPMC).

Premios relevantes

2016. Primer premio al mejor póster

Batlle S, Bleda MJ, Camprodon E, Estrada X, Martín LM, Tobias A. Test d'Atenció Selectiva i Sostinguda (TASS) i resposta al tractament amb Metilfenidat. Estudi de validesa discriminant. 12^a Reunió Anual de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil. 14 octubre 2016, Barcelona.

2015. Primer premio al mejor póster

Estrada X, Álvarez I, Batlle S, Camprodon E, Petrizán A, Nascimento MT, Marrón M, Pujals E, Martín LM, Bleda MJ, Álvarez E, Pérez V, Romero S. **Els nens bipolars mouen més els ulls durant el son REM que els nens amb el trastorn disruptiu i desregulat de l'estat de l'ànim**. En: 11^a reunió de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears). Octubre 2015, Girona.

2014. Segundo premio al mejor póster

Pujals S, Batlle S, Camprodon S, Estrada X, Duñó L, Baeza E, Petrizán A, Marrón M, Pujals E, Martín LM, Pérez V. Subescala ASD-CBCL para la evaluación del trastorno del espectro del autismo: análisis de la validez en una muestra española. En: 59^o Congreso de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y el Adolescente: evolución de los

trastornos mentales infantiles ¿cómo influyen la prevención y la intervención? mayo 2014, Santander.

2013. Primer premio al mejor póster

Camprodon Rosanas E, Batlle Vila S, Estrada Prat X, Duñó Ambrós L, Aceña Díaz M, Marrón Cordón M, Petrizán Alemán A, Baeza Tena E, Martín López LM, Ribas-Fitó N. Temps Cognitiu Lent: prevalença i característiques en una mostra clínica psiquiàtrica. En: 9ª reunió de la Societat Catalana de Psiquiatria Infanto-Juvenil (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears). Octubre 2013, Barcelona.

Ponencias

Título: **“TDAH: actualització i controvèrsies”**.

Sesiones conjuntas de Pediatría: de l’Atenció Primària i l’Hospital del Mar.
Hospital del Mar, Barcelona.

07 de marzo de 2017.



