



**Universidad de Granada**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Pediatría**

**Tesis Doctoral**

**Doctoranda: Ana Checa Ros**

**Título:**

**“Valoración del sueño mediante actigrafía en niños con trastornos del sueño y con déficit de atención y/o hiperactividad (TDAH): papel de la melatonina y ácidos grasos de la serie omega-3”.**

**Directores:**

**Prof. Antonio Muñoz Hoyos**

**Prof. Antonio Muñoz Gallego**

**Granada, Septiembre de 2017**



**Universidad de Granada**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Pediatría**

**Programa Oficial de Doctorado en Medicina Clínica  
y Salud Pública (B12.56.1)**

---

*Actigraphic sleep assessment in children with sleep disorders and attention deficit/hyperactivity (ADHD): role of melatonin and omega-3 fatty acids.*

---

**MENCIÓN DE DOCTORADO INTERNACIONAL**

**Granada, Septiembre de 2017**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autora: Ana Checa Ros  
ISBN: 978-84-9163-705-9  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/48884>

El doctorando / The *doctoral candidate* [ **Ana Fátima Checa Ros** ] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [ **Antonio Muñoz Hoyos y Antonio Muñoz Gallego** ]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

*Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.*

Lugar y fecha / Place and date:

Granada, a 5 de septiembre de 2017

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Doctorando / *Doctoral candidate*:



Firma / Signed



Firma / Signed





## AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Resulta bastante complicado expresar en breves líneas lo que esta tesis ha supuesto para mí, más bien la “etapa” de mi vida que este trabajo representa. Ha sido un período nada fácil, marcado por duro esfuerzo y trabajo, con momentos concretos bastante “complicados”. Pero prefiero centrarme en lo positivo de esta experiencia: me ha enseñado, sin duda, a superarme a mí misma, y me ha obligado a “perder el miedo” y confiar en mí de nuevo.

Las primeras personas a quienes debo agradecer que haya podido llevar a cabo este gran trabajo de investigación son mis directores. Al Doctor y Profesor Catedrático de Pediatría **Antonio Muñoz Hoyos** quiero agradecer su confianza en mí y su apoyo desde el principio en este complicado camino que es la investigación en nuestro país, animándome siempre a trabajar duro y a seguir adelante. Desde que empecé la residencia de Pediatría ha sido para mí ejemplo a seguir de sabiduría, constancia y buena voluntad. Al Profesor **Antonio Muñoz Gallego** quiero agradecer su inmenso interés y su dedicación, así como su paciencia, ayudándome a interpretar y conocer nuevos conceptos de procesamiento de datos que, al mismo tiempo, dotan de originalidad e innovación a esta tesis doctoral.

En este sentido, quiero extender mis agradecimientos, y no es para menos, a la magnífica investigadora **Isabel Seiquer**, por su inestimable colaboración en el procesamiento y análisis de las muestras. También a los profesionales de la empresa **CamNtech Ltd.**, con sede en Cambridge, por su ayuda en la optimización de los dispositivos actigráficos.

Merece mi agradecimiento el Doctor y Profesor **Antonio Molina Carballo**, por su cariño, su humanidad y su disposición constante a ayudar, a él también le debo hoy la publicación de esta tesis.

Quiero mencionar al Profesor Catedrático y Doctor **Stefano Seri** y a **Andrea Scott**, del centro de investigación *Aston Brain Centre* (Universidad de Aston, Birmingham, Reino Unido). A ellos agradezco, en primer lugar, haberme aceptado como miembro dentro de su equipo de trabajo y, en segundo lugar, su dedicación y supervisión enseñándome nuevos métodos de investigación y animándome a enfrentar nuevos retos dentro del ámbito científico.

Este trabajo no hubiera sido posible, por supuesto, sin la colaboración de **mis pacientes** y **sus padres y madres**, de quienes quiero resaltar con especial afecto a Eli y M<sup>a</sup> Carmen. Gracias por vuestra amabilidad, interés y colaboración para que este trabajo diese su fruto.

No quiero olvidar mencionar a **todos aquellos que dedican o han dedicado su vida a la docencia**, y entre quienes he podido conocer maravillosos profesionales durante esta etapa de investigación. Gracias por vuestra encomiable labor día a día, tan esencial en la vida del niño y adolescente y, por desgracia, tan poco reconocida actualmente.

Sin duda, también agradezco la realización de esta tesis a **TODO el personal de Pediatría del Hospital Universitario San Cecilio**:

- A todos los adjuntos, en especial a **Francisco Girón**, pues pocos pacientes pueden presumir de mantener una relación tan especial con su pediatra de toda la vida. Y por supuesto a **Francisco Moreno**, por su cariño y dejarme compartir amablemente su despacho para poder trabajar y recopilar datos.

▪ A todos los residentes, especialmente a **Elena**, por aguantar con paciencia “mis encargos administrativos”, y a **mis R4**, a quienes debo cariño, enseñanzas e increíbles amistades.

▪ Al **personal de Enfermería del Hospital de Día** por su imprescindible colaboración.

▪ Y por supuesto, no podrían faltar mis cuatro compañeros de residencia (**Álvaro, José Ramón, Lucía y Manuel**). Gracias por los años compartidos.

A **Juan Burgos**, gracias por ser ejemplo de vida y ayudarme “desde allí arriba”.

A **Carlos**, gracias por tu paciencia, tus consejos y tu constante apoyo con esta “interminable” tesis.

Pero a las personas a quienes más debo hoy día es, sin duda, a **Antonio y Mercedes**. A ellos les debo TODO lo que he llegado a ser en estos 30 años de mi vida, y un amor y apoyo incondicional demostrado día a día. GRACIAS POR SER MIS PADRES. Y finalmente, no puedo olvidar mencionar al resto de esa familia de la que me siento tan sumamente orgullosa: a mis abuelas (**Ana y Soledad**), por cuidarme y quererme tanto desde niña, y a mis abuelos (**José y Antonio**), que sé que me estaréis viendo allá donde estéis. A mis hermanos, **Mercedes y Antonio**, por estos 26 y 21 años siempre a mi lado. Y cómo no, a la otra gran familia Checa Ros (**Anica, Manolo, Manuel y Anita**), gracias por vuestro continuo apoyo y cariño, por enseñarme que la “VIDA HAY QUE VIVIRLA” y que “cuando uno tropieza, tiene detrás un gran equipo para ayudarlo a levantar”.

*A mis padres y abuelos*



## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- AA: *arachidonic acid*. Ácido araquidónico.
- AACAP: *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Academia Americana de Psiquiatría del Niño y Adolescente.
- AAP: *American Academy of Pediatrics*. Academia Americana de Pediatría.
- AASM: *American Academy of Sleep Medicine*. Academia Americana de Medicina del Sueño.
- ABGA: *anti-basal ganglia antibodies*. Anticuerpos anti-ganglios basales.
- ACh: *acetylcholine*. Acetilcolina.
- ACT: agua corporal total.
- ADHD-HI: *ADHD Hyperactive-Impulsive Type*. TDAH con presentación predominantemente hiperactiva/impulsiva.
- ADHD-I: *ADHD Inattentive Type*. TDAH con presentación predominantemente inatenta.
- ADHD-RI: *ADHD Restrictive-Inattentive Presentation*. TDAH con presentación restrictiva-inatenta.
- ADHD SC-4: *ADHD Symptom Checklist-4*. Lista de Verificación de Síntomas de TDAH-4.
- AFMK: *N(1)-acetyl-N(2)-formyl-5-methoxykynuramine*.
- N(1)-acetil-N(2)-formil-5- metoxikinuramina.
- $\alpha$ : alfa.
- ALA: *alpha-linolenic acid*. Ácido alfa-linolénico.
- ALT: alanina aminotransferasa.
- AMK: *N(1)-acetyl-5-methoxykynuramine*. N(1)-acetil-5-metoxikinuramina.
- AMM: Asamblea Médica Mundial.
- AMPA:  *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*. Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico.
- ANN: *artificial neural network*. Red neuronal artificial.
- ANOVA: analysis of variance.
- ANSES: *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. Agencia Nacional de Seguridad Sanitaria de la Alimentación, el Medio Ambiente y el Trabajo.
- APA: *American Psychiatric Association*. Asociación Americana de Psiquiatría.
- AS: atención sostenida.
- Asn: asparragina.
- ATX: atomoxetina.
- BASC: *Behavior Assessment System for Children*. Sistema de Evaluación de la Conducta de los Niños.
- BEARS: *B = Bedtime Issues, E= Excessive Daytime Sleepiness, A = Night Awakenings, R = Regularity and Duration of Sleep, S = Snoring*. Problemas al acostarse, excesiva somnolencia diurna, despertares nocturnos, regularidad y duración de sueño, ronquidos.
- BISQ: *Brief Infant Sleep Questionnaire*. Cuestionario Breve de Sueño en Lactantes.
- bp: *base pair*. Par de bases.
- BPAP: *benzofuranyl propyl aminopentane*. Benzofuranil-propil-aminopentano.
- BRI: *Behavior Regulation Index*. Índice de Regulación Comportamental.
- BRIEF: *Behavior Rating Inventory of Executive Functions*. Inventario de Clasificación de la Conducta de Funcionamiento Ejecutivo.
- CA: calidad atencional.
- CAS: *Child Anxiety Scale*. Escala de Ansiedad Infantil.
- CB<sub>2</sub>: *cannabinoid receptor type 2*. Receptor cannabinoide tipo 2.

CDH<sub>13</sub>: *cadherin 13*. Cadherina 13.

CDI: *Children's Depression Inventory*. Inventario de Depresión Infantil.

CEDI: Cuestionario Español para la Depresión Infantil.

CGI Scale: *Clinical Global Impressions Scale*. Escala de Impresión Clínica Global.

CHRNA<sub>4</sub>: *cholinergic receptor nicotinic alpha 4 subunit*. Subunidad alfa 4 del receptor colinérgico nicotínico.

CHQ: *Child Health Questionnaire*. Cuestionario de Salud Infantil.

CI: cociente intelectual.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

cm: centímetro.

CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono.

COMT: *catechol-O-methyltransferase*. Catecol-O-metiltransferasa.

CPRS-L: *Conners' Parent Rating Scales*. Escalas de Puntuación de Conners para padres.

CPT II: *Conners' Continuous Performance Test II*. Prueba II de Rendimiento Continuo de Conners.

CTRS: *Conners' Teacher Rating Scales*. Escalas de Puntuación de Conners para profesores.

CYP1A2: *cytochrome P450 family 1 subfamily A member 2*. Miembro 2, subfamilia A de la familia 1 del citocromo P450.

CYP2C19: *cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19*. Miembro 19, subfamilia C de la familia 2 del citocromo P450.

CYP2D6: *cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6*. Miembro 6, subfamilia D de la familia 2 del citocromo P450.

DA: dopamina.

DAO: *diamine oxidase enzyme*. Enzima diamino-oxidasa.

DAT<sub>1</sub>: *dopamine transporter 1*. Transportador 1 de la dopamina.

DBH: *dopamine beta-hydroxylase*. Dopamina beta-hidroxilasa.

DE: desviación estándar.

Δ: símbolo delta.

DHA: *docosahexaenoic acid*. Ácido docosahexaenoico.

DICA-IV: *Diagnostic Interview for Children and Adolescents-IV*. Entrevista Diagnóstica para Niños y Adolescentes-IV.

DISC: *Diagnostic Interview Schedule for Children*. Esquema de Entrevista Diagnóstica para Niños.

dl: decilitro.

DL 50: dosis letal, 50%.

DLMO: *dim light melatonin onset*. Inicio de la fase de secreción de la melatonina con el descenso vespertino de la luminosidad.

DPA: *docosapentaenoic acid*. Ácido docosapentanoico.

DRD<sub>1</sub>: *dopamine receptor D<sub>1</sub>*. Receptor de la dopamina D<sub>1</sub>.

DRD<sub>2</sub>: *dopamine receptor D<sub>2</sub>*. Receptor de la dopamina D<sub>2</sub>.

DRD<sub>3</sub>: *dopamine receptor D<sub>3</sub>*. Receptor de la dopamina D<sub>3</sub>.

DRD<sub>4</sub>: *dopamine receptor D<sub>4</sub>*. Receptor D<sub>4</sub> de la dopamina.

DRD<sub>5</sub>: *dopamine receptor D<sub>5</sub>*. Receptor D<sub>5</sub> de la dopamina.

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.

DSM-IV-TR: *DSM-IV text revision*. 4ª edición revisada de la clasificación DSM.

DTI: *diffusion tensor imaging*. Imágenes con tensor de difusión.

EbhGA: estreptococo beta-hemolítico del grupo A.

ECG: electrocardiograma.  
EDAH: Escala para la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.  
EEG: electroencefalograma.  
EFSA: *European Food Safety Authority*. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria.  
ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*. Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas.  
EMAV: Escala Magallanes de Atención Visual.  
EMA: *European Medicines Agency*. Agencia de Medicamentos Europea.  
EPA: *eicosapentaenoic acid*. Ácido eicosapentaenoico.  
ERPs: *event-related potentials*. Potenciales evocados cerebrales.  
FC: frecuencia cardíaca.  
FCR: Figura compleja de Rey-Osterrieth.  
FDA: *Food and Drug Administration*. Agencia de Alimentos y Medicamentos.  
Feaadah: Federación Española de Asociaciones de Ayuda al Déficit de Atención e Hiperactividad.  
FKBP<sub>5</sub>: *FK506 binding protein 5*. Proteína 5 de unión a FK506.  
fl: femtolitros.  
FLEP: *Frontal Lobe Epilepsy and Parasomnias*. Epilepsia del lóbulo frontal y parasomnias.  
FT4: *free thyroxine*. Tiroxina libre.  
g: gramos.  
GABA: *gamma-aminobutyric acid*. Ácido gamma-aminobutírico.  
GAD: *glutamate decarboxylase*. Glutamato decarboxilasa.  
G-AT: grupo antes de tratamiento.  
GAT<sub>1</sub>: *GABA transporter1*. Transportador 1 de GABA.  
G-C: grupo control.  
G-DT: grupo después de tratamiento.  
GEC: *Global Executive Composite*. Composición Ejecutiva Global.  
FTO gene: *fat mass and obesity gene*. Gen de la masa grasa y obesidad.  
GLA: *gamma-linolenic acid*. Ácido gamma-linolénico.  
Glu: *glutamate*. Glutamato.  
GLWS: *genome-wide linkage studies*. Estudios de vínculos en el genoma completo.  
GNF: *growing neural forest*.  
GNG: *growing neural gas*.  
GPT: glutámico-pirúvica.  
G-R: grupo en revisión.  
GRIN<sub>2A</sub>: *glutamate receptor ionotropic, NMDA<sub>2A</sub> precursor*. Receptor ionotrópico del glutamato, precursor del NMDA<sub>2A</sub>.  
GSK: *GlaxoSmithKline*.  
GTS: grupo con trastornos de sueño.  
GWAS: *genome-wide association studies*. Estudios de asociación en el genoma completo.  
GXR: *extended release formulation of guanfacine*. Guanfacina en formulación de liberación prolongada.  
HDAC: *histone deacetylase*. Histona deacetilasa.  
HDL: *high density lipoprotein*. Lipoproteína de alta densidad.  
HLA-DR4: *human leukocyte antigen-D related*. Antígeno D leucocitario humano.  
hOCT3: *human organic cation transporter 3*. Transportador del catión orgánico humano 3.  
H<sub>1</sub>R: *histamine receptor 1*. Receptor 1 de la histamina.  
H<sub>3</sub>R: *histamine receptor 3*. Receptor 3 de la histamina.  
5-HT: *5-hydroxytryptamine (serotonin)*. 5-hidroxitriptamina (serotonina).



5-HTR<sub>1A</sub>: *5-hydroxytryptamine receptor 1A*. Receptor 1A de la 5-hidroxitriptamina.  
5-HTR<sub>1B</sub>: *5-hydroxytryptamine receptor 1B*. Receptor 1B de la 5-hidroxitriptamina.  
5-HTR<sub>2A</sub>: *5-hydroxytryptamine receptor 2A*. Receptor 2A de la 5-hidroxitriptamina.  
5-HTR<sub>2B</sub>: *5-hydroxytryptamine receptor 2B*. Receptor 2B de la 5-hidroxitriptamina.  
5-HTR<sub>2C</sub>: *5-hydroxytryptamine receptor 2C*. Receptor 2C de la 5-hidroxitriptamina.  
5-HTR<sub>4</sub>: *5-hydroxytryptamine receptor 4*. Receptor 4 de la 5-hidroxitriptamina.  
5-HTR<sub>7</sub>: *5-hydroxytryptamine receptor 7*. Receptor 7 de la 5-hidroxitriptamina.  
5-HTT: *5-hydroxytryptamine transporter*. Transportador de 5-hidroxitriptamina.  
5-HTTLPR: *5-hydroxytryptamine-transporter-linked polymorphic region*. Región polimórfica unida al transportador de 5-hidroxitriptamina.

Hz: *hertz*. Hercio.

IC: intervalo de confianza.

Ile: isoleucina.

IMAO: inhibidores de la enzima monoamino oxidasa.

IMC: índice de masa corporal.

< : menor a.

≤ : menor o igual a.

Intervalo QTc: intervalo QT corregido.

IPH: *isopropylphenidate*. Isopropilfenidato.

ISCD-3: *International Classification of Sleep Disorders-third edition*. Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño-tercera edición.

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

kb: *kylobase*. Kilobase.

kg: kilogramo.

K-BIT: *Kaufman Brief Intelligence Test*. Test Breve de Inteligencia de Kaufman.

KCNIP<sub>4</sub>: *potassium voltage-gated channel interacting protein 4*. Proteína 4 de interacción con los canales de potasio activados por voltaje.

kg: kilogramos.

K-SADS: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children*. Programa para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para Niños en Edad Escolar.

l: litros.

LA: *linoleic acid*. Ácido linoleico.

LC-PUFAs: *long-chain polyunsaturated fatty acids*. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

LDL: *low density lipoprotein*. Lipoproteína de baja densidad.

LPHN<sub>3</sub>: *latrophilin 3*. Latrofilina 3.

lpm: latidos por minuto.

m: metros.

MAO-A: *monoamine oxidase A*. Monoamina oxidasa A.

MDX: *metadoxine*. Metadoxina.

mg: miligramo.

MI: *Metacognition Index*. Índice de Metacognición.

ml: mililitros.

mmHg: milímetros de mercurio.

MOPR: *mu opioid receptor*. Receptor opioide mu.

MT<sub>1</sub> receptor: *melatonin receptor 1*. Receptor 1 de melatonina.

MT<sub>2</sub> receptor: *melatonin receptor 2*. Receptor 2 de melatonina.

MTA: *Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*. Estudio Multimodal de Tratamiento del TDAH.

MTF: metilfenidato.

mU: miliunidades.

MUFAs: *monounsaturated fatty acids*. Ácidos grasos monoinsaturados.

μ: mu.

μs: microsegundos.

mTOR: *mammalian target of rapamycin*. Diana de rapamicina en células de mamífero.

n: tamaño de muestra.

NA: noradrenalina.

nAChRs: *nicotinic acetylcholine receptors*. Receptores colinérgicos nicotínicos.

NET: *norepinephrine transporter*. Transportador de noradrenalina.

ng: nanogramos.

NICE: *The National Institute for Health and Clinical Excellence*. Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica.

NICHQ: *National Initiative for Children's Healthcare Quality*. Iniciativa Nacional para la Calidad de la Asistencia Sanitaria en los Niños.

NIMH: *The National Institute of Mental Health*. El Instituto Nacional de Salud Mental.

NK<sub>1</sub>: *neurokinin-1 receptor*. Receptor de neuroquinina 1.

NK<sub>2</sub>: *neurokinin-2 receptor*. Receptor de neuroquinina 2.

NK<sub>3</sub>: *neurokinin-3 receptor*. Receptor de neuroquinina 3.

NMDARs: *N-methyl-D-aspartate receptors*. Receptores de N-metil-D-aspartato.

NO: monóxido de nitrógeno.

NOS-I: *nitric oxide synthase I*. Óxido nítrico sintasa I.

NPS: *neuropeptide S*. Neuropeptido S.

NPSR<sub>1</sub>: *neuropeptide S receptor 1*. Receptor 1 del neuropeptido S.

NREM: *non-rapid eye movements*. Movimientos oculares no rápidos.

N.S.: no significativo.

ω-3: omega-3.

ω-6: omega-6.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OROS: *osmotic-controlled release oral delivery system*. Sistema oral de liberación controlada por ósmosis.

*p*: valor de significación estadística.

PANDAS: *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*. Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas.

PC: percentil.

PCA: *principal component analysis*. Análisis de componentes principales.

PCBs: *polychlorinated biphenyls*. Bifenilos policlorados.

PD: puntuación directa.

PEG: pequeño para la edad gestacional.

PER<sub>3</sub>: *period circadian clock 3*. Gen 3 del reloj circadiano.

PET: *positron emission tomography*. Tomografía por emisión de positrones.

PFCs: *perfluorinated chemicals*. Compuestos perfluorados.

pg: picogramos.

PGA: *pyroglutamic acid*. Ácido piroglutámico.

PPARs: *peroxisome-proliferator activated receptors*. Receptores activados por proliferadores de peroxisomas.

PR: poligrafía cardiorrespiratoria.

PROESC: evaluación de los procesos de escritura.

PROLEC-R: evaluación de los procesos lectores-revisada.

PROLEC-SE: evaluación de los procesos lectores en secundaria y bachillerato.

PS: *presenilin*. Presenilina.

PSG: polisomnografía.

PSQ: *Pediatric Sleep Questionnaire*. Cuestionario de Sueño Pediátrico.

PUFAs: *polyunsaturated fatty acids*. Ácidos grasos poliinsaturados.

REM: *rapid eye movements*. Movimientos oculares rápidos.

RGD: retraso global del desarrollo.

RIA: *Radio-Immuno Assay*. Radioinmunoensayo.

RMN: resonancia magnética nuclear.

RMNf: resonancia magnética nuclear funcional.

SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

SCAS: *Spence Children's Anxiety Scale*. Escala de Ansiedad Infantil de Spence.

SDQ: *Strengths and Difficulties Questionnaire*. Cuestionario de Capacidades y Dificultades.

SDSC: *Sleep Disturbance Scale for Children*. Escala de Trastornos del Sueño para Niños.

6s-aMT: 6-sulfatoximelatonina.

SERT: *serotonin transporter*. Transportador de serotonina.

SFAs: *saturated fatty acids*. Ácidos grasos saturados.

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Red de Directrices Intercolegial Escocesa.

SNAP-IV: *Swanson, Nolan and Pelham Questionnaire IV*. Cuestionario IV de Swanson, Nolan y Pelham.

SNAP-25: *synaptosomal-associated protein 25*. Proteína 25 asociada al sinaptosoma.

SNC: sistema nervioso central.

SNP: *single nucleotide polymorphism*. Polimorfismo de nucleótido único.

SNRIs: *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

SOL: *sleep onset latency*. Latencia de sueño.

SOM: *self-organizing map*. Mapa autoorganizado.

SPECT: *single photon emission computed tomography*. Tomografía computarizada de emisión monofotónica.

SPI: síndrome de piernas inquietas.

SPOCK<sub>3</sub>: *sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan 3*. Proteoglicano 3 de dominios semejantes a sparc/osteonectina, cwcv y kazal.

STAIT: *State-Trait Anxiety Inventory*. Inventario de Ansiedad Estado/Rasgo.

SWAN questionnaire: *The Strengths and Weaknesses of ADHD Symptoms and Normal Behavior questionnaire*. Cuestionario de Fortalezas y Debilidades de los Síntomas de TDAH y Comportamiento Normal.

T<sub>3</sub>: triyodotironina.

TAAR: *trace amine-associated receptor*. Receptor asociado a aminas traza.

TAAR<sub>1</sub>: *trace-amine associated receptor 1*. Subtipo 1 del receptor asociado a aminas traza.

TAC: tomografía axial computarizada.

TACR<sub>1</sub>: *tachykinin receptor 1*. Receptor 1 de la taquinina.

TAd: tensión arterial diastólica.

T.A.L.E.: Test de Análisis de Lectura y Escritura.

TAs: tensión arterial sistólica.  
TB: trastorno bipolar.  
TC: trastorno de conducta.  
TDAH: trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad.  
TDAH-I: TDAH de predominio inatento.  
TDAH-C: TDAH subtipo combinado.  
TDAH-HI: TDAH de predominio hiperactivo/impulsivo.  
TEA: trastorno del espectro autista.  
TEL: trastorno específico del lenguaje.  
TGD: trastorno generalizado del desarrollo.  
TMPE: trastorno por movimientos periódicos de las extremidades.  
TND: trastorno negativista desafiante.  
TNF $\alpha$ : *tumor necrosis factor alpha*. Factor de necrosis tumoral alfa.  
TOC: trastorno obsesivo-compulsivo.  
TOD: trastorno oposicionista desafiante.  
TOVA: *Test of Variables of Attention*. Test de Variables de Atención.  
TPH<sub>2</sub>: *tryptophan hydroxylase 2*. Triptófano hidroxilasa 2.  
TR: *thyroid hormone receptor*. Receptor de hormona tiroidea.  
TRI: *triple reuptake inhibitors*. Inhibidores de la recaptación triple.  
TRS: trastornos respiratorios relacionados con el sueño.  
TSH: *thyroid-stimulating hormone*. Hormona estimulante del tiroides.  
TST: *total sleep time*. Tiempo total de sueño.  
TUS: trastorno por uso de sustancias.  
U: unidades.  
UGC: Unidad de Gestión Clínica.  
VBM: *voxel-based morphometry*. Morfometría basada en vóxel.  
VNTR: *variable number tandem repeat*. Repetición en tandem de número variable.  
WASO: *wake after sleep onset*. Despertar tras el inicio del sueño.  
WISC-IV: *The Wechsler Intelligence Scale for Children*. Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños.  
WISC-R: *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*. Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños Revisada.



## ÍNDICE TEMÁTICO

|   | Pág.      |
|---|-----------|
| <b>RESUMEN</b>  | <b>1</b>  |
| <b>SUMMARY</b>  | <b>7</b>  |
| <br>  |           |
| <b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</b>   | <b>13</b> |
| <b>1.1. Trastorno por Déficit de Atención y/o Hiperactividad (TDAH)</b>   | <b>13</b> |
| <i>1.1.1. Aproximación al problema y nociones conceptuales actuales</i>   | <b>13</b> |
| <i>1.1.2. Antecedentes históricos</i>   | <b>13</b> |
| <i>1.1.3. Prevalencia</i>   | <b>15</b> |
| <i>1.1.4. Etiología</i>   | <b>16</b> |
| <i>1.1.4.1. Factores genéticos</i>  | <b>16</b> |
| <i>1.1.4.2. Factores adquiridos</i>   | <b>23</b> |
| <i>1.1.5. Fisiopatología</i>  | <b>29</b> |
| <i>1.1.5.1. Factores neurobioquímicos</i>   | <b>30</b> |
| <i>1.1.5.2. Factores neuroanatómicos</i>  | <b>32</b> |
| <i>1.1.5.3. Factores neurofisiológicos</i>  | <b>36</b> |
| <i>1.1.5.4. Factores neuropsicológicos</i>  | <b>36</b> |
| <i>1.1.6. Clínica</i>   | <b>37</b> |
| <i>1.1.6.1. Síntomas nucleares</i>  | <b>37</b> |
| <i>1.1.6.2. Otras dificultades asociadas</i>  | <b>38</b> |
| <i>1.1.6.3. Presentación clínica según la edad</i>  | <b>39</b> |
| <i>1.1.7. Diagnóstico</i>   | <b>40</b> |
| <i>1.1.7.1. Criterios diagnósticos</i>  | <b>40</b> |
| <i>1.1.7.2. Evaluación diagnóstica</i>  | <b>44</b> |
| <i>1.1.7.3. Diagnóstico diferencial</i>   | <b>54</b> |
| <i>1.1.8. Clasificación clínica</i>   | <b>55</b> |
| <i>1.1.8.1. Clasificación clínica establecida por DSM-5 (APA)</i>   | <b>55</b> |
| <i>1.1.8.2. Clasificación clínica establecida por CIE-10 (OMS)</i>  | <b>56</b> |
| <i>1.1.9. Tratamiento</i>   | <b>57</b> |
| <i>1.1.9.1. Tratamiento psicopedagógico</i>   | <b>57</b> |
| <i>1.1.9.2. Tratamiento farmacológico</i>   | <b>61</b> |
| <i>1.1.9.3. Papel terapéutico de los ácidos grasos omega-3 en el TDAH</i>   | <b>71</b> |
| <i>1.1.9.4. Nuevos tratamientos y compuestos farmacológicos en el TDAH</i>  | <b>74</b> |
| <i>1.1.10. Comorbilidad</i>   | <b>87</b> |
| <i>1.1.10.1. Comorbilidad con trastorno negativista desafiante (TND) y trastorno de conducta (TC)</i>                     | <b>88</b> |
| <i>1.1.10.2. Comorbilidad con trastornos de ansiedad</i>  | <b>89</b> |
| <i>1.1.10.3. Comorbilidad con tics y trastorno de Tourette</i>  | <b>90</b> |
| <i>1.1.10.4. Comorbilidad con trastorno por uso de sustancias (TUS)</i>   | <b>90</b> |
| <i>1.1.10.5. Comorbilidad con trastornos depresivos</i>   | <b>91</b> |
| <i>1.1.10.6. Comorbilidad con trastorno bipolar</i>   | <b>92</b> |
| <i>1.1.10.7. Comorbilidad con trastornos del espectro autista (TEA)</i>   | <b>92</b> |
| <i>1.1.10.8. Comorbilidad con trastornos del aprendizaje</i>  | <b>92</b> |
| <i>1.1.11. Evolución</i>  | <b>93</b> |
| <i>1.1.12. Pronóstico</i>   | <b>93</b> |
| <b>1.2. Trastornos del sueño en la infancia y su relación con el trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad</b> | <b>95</b> |
| <i>1.2.1. Conceptos generales y fisiología del sueño</i>  | <b>95</b> |

|  |            |
|--|------------|
| 1.2.2. Prevalencia de los trastornos del sueño   | 97         |
| 1.2.3. Clasificación de los trastornos del sueño   | 97         |
| 1.2.4. Relación entre trastornos del sueño y trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad  | 101        |
| 1.2.4.1. Prevalencia y fisiopatología de la relación entre trastornos del sueño y trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad                     | 101        |
| 1.2.4.2. Factores que contribuyen a los trastornos del sueño en pacientes con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad                         | 103        |
| 1.2.5. Evaluación diagnóstica de los trastornos del sueño en pacientes con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad: utilidad de la actigrafía | 105        |
| 1.2.5.1. Anamnesis   | 105        |
| 1.2.5.2. Cuestionarios de sueño  | 105        |
| 1.2.5.3. Exploraciones complementarias   | 106        |
| 1.2.6. Tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad: usos actuales de la melatonina       | 112        |
| 1.2.6.1. Aspectos fisiológicos y farmacocinéticos de la melatonina   | 113        |
| 1.2.6.2. Papel de la melatonina en diversos trastornos del sueño y neurológicos en niños   | 115        |
| 1.2.6.3. Implicación de los ácidos grasos omega-3 en la regulación de los ritmos circadianos y en la secreción de melatonina                               | 118        |
| 1.2.6.4. Efectos adversos de la melatonina   | 119        |
| 1.2.6.5. Recomendaciones clínicas para el empleo de melatonina en población pediátrica   | 119        |
| <b>CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>   | <b>123</b> |
| <b>2.1. Justificación</b>  | <b>123</b> |
| 2.1.1. Consideraciones nutricionales   | 123        |
| 2.1.2. Trastornos del sueño: papel desempeñado por la melatonina   | 124        |
| <b>2.2. Objetivos</b>  | <b>124</b> |
| 2.2.1. Primera fase  | 124        |
| 2.2.2. Segunda fase  | 125        |
| 2.2.3. Tercera fase  | 125        |
| <b>CAPÍTULO 3. DISEÑO DEL TRABAJO Y TIPO DE ESTUDIO</b>  | <b>127</b> |
| <b>3.1. Primera fase</b>   | <b>127</b> |
| <b>3.2. Segunda fase</b>   | <b>127</b> |
| <b>3.3. Tercera fase</b>   | <b>131</b> |
| <b>CAPÍTULO 4. MATERIAL</b>  | <b>133</b> |
| <b>4.1. Reclutamiento de pacientes</b>   | <b>133</b> |
| 4.1.1. Primera fase del proyecto: grupos control y con trastornos del sueño  | 133        |
| 4.1.2. Segunda fase del proyecto: pacientes con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad   | 133        |
| 4.1.2.1. Grupo antes de tratamiento (G-AT)   | 133        |
| 4.1.2.2. Grupo en revisión (G-R)   | 135        |
| <b>4.2. Características de la muestra</b>  | <b>135</b> |
| 4.2.1. Primera fase del proyecto: grupo control (G-C) y con trastornos del sueño (G-TS)  | 135        |
| 4.2.2. Segunda fase del proyecto: pacientes con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad   | 144        |
| 4.2.2.1. Características clínicas  | 144        |
| 4.2.2.2. Características somatométricas y constantes vitales   | 145        |
| 4.2.2.3. Información analítica básica  | 146        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>4.3. Aspectos éticos y legales</b>  | <b>146</b> |
| <b>CAPÍTULO 5. MÉTODOS</b>   | <b>155</b> |
| <b>5.1. Método clínico</b>   | <b>155</b> |
| <b>5.2. Método antropométrico y nutricional</b>  | <b>155</b> |
| <b>5.3. Estudio de los compartimentos corporales</b>   | <b>155</b> |
| <b>5.4. Escalas de evaluación neuropsicológica</b>   | <b>155</b> |
| 5.4.1. <i>Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT)</i>  | 155        |
| 5.4.2. <i>Cuestionario NICHQ Vanderbilt en sus versiones para padres y maestros</i>  | 156        |
| 5.4.2.1. <i>Cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para padres</i>  | 156        |
| 5.4.2.2. <i>Cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para maestros</i>  | 156        |
| 5.4.3. <i>Evaluación de las funciones ejecutivas</i>   | 157        |
| 5.4.4. <i>Evaluación de los síntomas emocionales: ansiedad y depresión</i>   | 158        |
| 5.4.4.1. <i>Inventario de depresión infantil (CDI)</i>   | 158        |
| 5.4.4.2. <i>Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS)</i>   | 158        |
| 5.4.5. <i>Evaluación de la atención</i>  | 159        |
| 5.4.6. <i>Hoja de datos de convivencia</i>   | 160        |
| <b>5.5. Método analítico</b>   | <b>161</b> |
| 5.5.1. <i>Determinación bioquímica y hematológica general</i>  | 161        |
| 5.5.2. <i>Determinación analítica específica</i>   | 161        |
| 5.5.2.1. <i>Melatonina en plasma y determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en orina</i>  | 161        |
| 5.5.2.2. <i>Perfil sérico de ácidos grasos</i>   | 161        |
| <b>5.6. Métodos de evaluación del sueño</b>  | <b>162</b> |
| 5.6.1. <i>Diario de sueño</i>  | 162        |
| 5.6.2. <i>Cuestionario de sueño</i>  | 162        |
| 5.6.3. <i>Actigrafía</i>   | 163        |
| 5.6.4. <i>Polisomnografía</i>  | 166        |
| 5.6.5. <i>Método informático: modelo de red neuronal</i>   | 166        |
| <b>5.7. Intervención terapéutica</b>   | <b>169</b> |
| <b>5.8. Método estadístico</b>   | <b>170</b> |
| <b>5.9. Protocolo de actuación</b>   | <b>170</b> |
| 5.9.1. <i>Primera fase del proyecto (grupos control y con trastornos del sueño)</i>  | 170        |
| 5.9.1.1. <i>Primera visita: visita preliminar</i>  | 171        |
| 5.9.1.2. <i>Segunda visita: extracción analítica, recogida de orina y actigrafía</i>   | 171        |
| 5.9.1.3. <i>Tercera visita: administración de placebo (grupo con trastornos del sueño)</i>   | 171        |
| 5.9.1.4. <i>Cuarta visita: ensayo con melatonina (grupo con trastornos del sueño)</i>  | 171        |
| 5.9.1.5. <i>Quinta visita: extracción analítica, recogida de orina y actigrafía post-tratamiento con melatonina (grupo con trastornos del sueño)</i> | 171        |
| 5.9.2. <i>Segunda fase del proyecto (pacientes con TDAH)</i>   | 172        |
| 5.9.2.1. <i>Primera visita: visita preliminar</i>  | 172        |
| 5.9.2.2. <i>Segunda visita: medición del perfil de ácidos grasos y actigrafía</i>  | 172        |
| 5.9.2.3. <i>Tercera visita: control del mes</i>  | 172        |
| 5.9.2.4. <i>Cuarta visita: valoración clínica global</i>   | 173        |
| <b>CAPÍTULO 6. RESULTADOS</b>  | <b>175</b> |
| <b>6.1. Evaluación de los síntomas del TDAH, las funciones ejecutivas y la atención</b>  | <b>175</b> |
| 6.1.1. <i>Cuestionario NICHQ Vanderbilt: grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R)</i>   | 175        |
| 6.1.2. <i>Behavior Rating Inventory of Executive Functions (escala BRIEF): grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R)</i>       | 178        |



|   |            |
|---|------------|
| 6.1.3. Hoja de datos de convivencia: grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R)  | 184        |
| 6.1.4. Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV): grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)  | 188        |
| 6.1.4.1. Análisis descriptivo de los resultados de la Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV) en los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R) | 188        |
| 6.1.4.2. Análisis comparativo de los resultados de la Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV) en los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R) | 191        |
| <b>6.2. Evaluación antropométrica y nutricional. Estudio de los compartimentos corporales en los pacientes con TDAH</b>   | <b>193</b> |
| 6.2.1. Evaluación antropométrica y de constantes vitales de los pacientes con TDAH  | 193        |
| 6.2.1.1. Análisis descriptivo de las variables antropométricas y constantes vitales en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)      | 193        |
| 6.2.1.2. Análisis comparativo de las variables antropométricas y constantes vitales en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)      | 194        |
| 6.2.2. Evaluación de los compartimentos corporales en los pacientes con TDAH  | 195        |
| 6.2.2.1. Análisis descriptivo del estudio de los compartimentos corporales en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)               | 195        |
| 6.2.2.2. Análisis comparativo del estudio de los compartimentos corporales en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)               | 196        |
| <b>6.3. Evaluación analítica general. Estudio del perfil lipídico y de anemias en pacientes con TDAH</b>  | <b>197</b> |
| 6.3.1. Evaluación bioquímica general de los pacientes con TDAH  | 197        |
| 6.3.1.1. Análisis descriptivo de la evaluación bioquímica general de los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)                                 | 197        |
| 6.3.1.2. Análisis comparativo de la evaluación bioquímica general de los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)                                 | 198        |
| 6.3.2. Evaluación hematológica general de los pacientes con TDAH  | 200        |
| 6.3.2.1. Análisis descriptivo de la evaluación hematológica general de los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)                               | 200        |
| 6.3.2.2. Análisis comparativo de la evaluación hematológica general de los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)                               | 201        |
| <b>6.4. Evaluación de las comorbilidades presentadas por nuestra muestra de pacientes con TDAH</b>  | <b>202</b> |
| 6.4.1. Trastornos del aprendizaje   | 202        |
| 6.4.2. Trastornos del desarrollo de la coordinación motora  | 202        |
| 6.4.3. Trastornos del espectro autista (TEA)  | 203        |
| 6.4.4. Tics   | 203        |
| 6.4.5. Enuresis   | 203        |
| 6.4.6. Síntomas internalizantes: ansiedad y depresión   | 204        |
| 6.4.6.1. Inventario de Depresión Infantil (CDI): grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R)  | 204        |
| 6.4.6.2. Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS): grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R)  | 206        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>6.5. Evaluación del sueño en niños normales, niños con trastornos del sueño y pacientes con TDAH</b>   | <b>209</b> |
| 6.5.1. Resultados del diario de sueño en pacientes con TDAH: grupos antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R)   | 209        |
| 6.5.1.1. Tiempo medio en conciliar el sueño   | 209        |
| 6.5.1.2. Despertares  | 209        |
| 6.5.1.3. Tiempo total de sueño  | 210        |
| 6.5.1.4. Sensación de descanso al despertar   | 210        |
| 6.5.1.5. Actividad realizada antes de dormir  | 210        |
| 6.5.1.6. Consumo de bebidas con cafeína   | 210        |
| 6.5.1.7. Fenómenos observados durante el sueño  | 210        |
| 6.5.2. Resultados del Cuestionario de Sueño Pediátrico (PSQ) versión reducida en pacientes con TDAH   | 211        |
| 6.5.3. Resultados del análisis actigráfico  | 213        |
| 6.5.3.1. Primera fase del proyecto: grupo control (G-C) y grupo TS (G-TS)   | 213        |
| 6.5.3.2. Segunda fase del proyecto: pacientes con TDAH  | 215        |
| 6.5.4. Perfil de secreción de melatonina: grupos control (G-C) y con trastornos del sueño (G-TS)  | 230        |
| <b>6.6. Evaluación del perfil de ácidos grasos en pacientes con TDAH</b>  | <b>239</b> |
| 6.6.1. Análisis descriptivo del perfil de ácidos grasos en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)                                    | 239        |
| 6.6.2. Análisis comparativo del perfil de ácidos grasos en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)                                    | 240        |
| 6.6.2.1. Análisis comparativo del perfil de ácidos grasos entre los pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y después de tratamiento (G-DT)  | 241        |
| 6.6.2.2. Análisis comparativo del perfil de ácidos grasos entre los pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R)  | 245        |
| 6.6.2.3. Análisis comparativo del perfil de ácidos grasos entre los pacientes con TDAH después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)  | 247        |
| <b>6.7. Evaluación de la tolerancia farmacológica inicial y de la eficacia clínica percibida tras el tratamiento en los pacientes con TDAH</b>  | <b>250</b> |
| 6.7.1. Tolerancia farmacológica inicial de los pacientes con TDAH después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R)   | 250        |
| 6.7.2. Eficacia clínica percibida por el clínico y los padres en el grupo con TDAH que recibió melatonina y ácidos grasos omega-3 (G-DT)  | 251        |
| <b>CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN</b>  | <b>255</b> |
| <b>7.1. Consideraciones epidemiológicas de la muestra de pacientes con TDAH</b>   | <b>255</b> |
| <b>7.2. Consideraciones clínicas de la muestra de pacientes con TDAH</b>  | <b>255</b> |
| 7.2.1. Antecedentes perinatales   | 255        |
| 7.2.2. Antecedentes personales  | 256        |
| 7.2.3. Subtipo de TDAH  | 256        |
| 7.2.4. Comorbilidades   | 257        |
| 7.2.4.1. TDAH y enuresis  | 257        |
| 7.2.4.2. TDAH y epilepsia   | 257        |
| 7.2.4.3. Síntomas internalizantes: ansiedad y depresión. Consideraciones en relación a las puntuaciones obtenidas en el Inventario de Depresión Infantil (CDI) y en la Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS) | 258        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>7.3. Consideraciones sobre los cuestionarios y escalas neuropsicológicas empleadas en nuestra muestra de pacientes con TDAH: evaluación del funcionamiento intelectual, los síntomas de inatención e hiperactividad, las funciones ejecutivas y la atención</b> | <b>259</b> |
| <i>7.3.1. Evaluación del funcionamiento intelectual: Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT)</i>   | <b>259</b> |
| <i>7.3.2. Evaluación de los síntomas del TDAH: cuestionario NICHQ Vanderbilt</i>   | <b>260</b> |
| <i>7.3.3. Evaluación de las funciones ejecutivas: escala Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF)</i>  | <b>260</b> |
| <i>7.3.4. Evaluación de la atención: Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV)</i>   | <b>261</b> |
| <b>7.4. Consideraciones metabólicas de nuestra muestra de pacientes con TDAH: perfil antropométrico, impedanciométrico y lipídico</b>  | <b>263</b> |
| <b>7.5. Consideraciones sobre el sueño y papel ejercido por la melatonina en nuestro estudio</b>   | <b>266</b> |
| <i>7.5.1. Actigrafía como herramienta diagnóstica para los trastornos del sueño en pacientes con TDAH</i>  | <b>266</b> |
| <i>7.5.2. Dificultades de sueño en pacientes con TDAH: papel de la melatonina e influencia de la medicación psicoestimulante</i>   | <b>268</b> |
| <i>7.5.3. Efectos terapéuticos de la melatonina sobre los problemas de sueño de pacientes con TDAH</i>   | <b>269</b> |
| <b>7.6. Consideraciones sobre el perfil de ácidos grasos en nuestra muestra de pacientes con TDAH</b>  | <b>270</b> |
| <b>7.7. Consideraciones sobre tolerancia farmacológica inicial y eficacia clínica percibida tras tratamiento en los pacientes con TDAH</b>   | <b>279</b> |
| <i>7.7.1. Tolerancia farmacológica inicial en los pacientes que recibieron melatonina y suplementación con ácidos grasos omega-3 (G-DT) y aquéllos tratados exclusivamente con metilfenidato (G-R)</i>   | <b>279</b> |
| <i>7.7.2. Eficacia clínica percibida por los padres y el clínico tras 1 mes de tratamiento con metilfenidato, melatonina y ácidos grasos omega-3 (G-DT)</i>  | <b>279</b> |
| <b>7.8. Limitaciones de nuestro estudio</b>  | <b>279</b> |
| <b>7.9. Futuras líneas de investigación</b>  | <b>280</b> |
| <br>   |            |
| <b>CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES</b>  | <b>283</b> |
| <br>   |            |
| <b>CAPÍTULO 9. CONCLUSIONS</b>   | <b>285</b> |
| <br>   |            |
| <b>CAPÍTULO 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>   | <b>287</b> |
| <br>   |            |
| <b>CAPÍTULO 11. ANEXOS</b>   | <b>399</b> |
| <br>   |            |
| <b>CAPÍTULO 12. INDICIOS DE CALIDAD</b>  | <b>419</b> |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   | Pág. |
|---|------|
| <b>Tabla 1.1.</b> Criterios diagnósticos de TDAH según DSM-5 (APA)  | 41   |
| <b>Tabla 1.2.</b> Criterios diagnósticos de TDAH según CIE-10 (OMS)   | 42   |
| <b>Tabla 1.3.</b> Grados de recomendación basados en la SIGN  | 45   |
| <b>Tabla 1.4.</b> Evaluaciones ordenadas según necesidad en el diagnóstico del TDAH   | 46   |
| <b>Tabla 1.5.</b> Escalas de evaluación del TDAH  | 48   |
| <b>Tabla 1.6.</b> Escalas de psicopatología general   | 49   |
| <b>Tabla 1.7.</b> Evaluación psiquiátrica de la ansiedad y depresión  | 50   |
| <b>Tabla 1.8.</b> Pruebas de inteligencia y neuropsicológicas   | 52   |
| <b>Tabla 1.9.</b> Pruebas de evaluación psicopedagógica   | 52   |
| <b>Tabla 1.10.</b> Entrevistas estructuradas y semiestructuradas  | 53   |
| <b>Tabla 1.11.</b> Diagnóstico diferencial del TDAH   | 54   |
| <b>Tabla 1.12.</b> Agentes farmacológicos aprobados por la FDA/EMEA para el TDAH  | 61   |
| <b>Tabla 1.13.</b> Equivalencias aproximadas de dosis (en mg) en las tomas de desayuno, almuerzo (13:00 horas) y merienda (17:00 horas)                               | 64   |
| <b>Tabla 1.14.</b> Bases para el diseño de un plan multidisciplinar y selección de tratamiento individualizado  | 71   |
| <b>Tabla 1.15.</b> Agrupación de nuevos compuestos y potenciales tratamientos según sus principales efectos   | 87   |
| <b>Tabla 1.16.</b> Trastornos comórbidos y su prevalencia en el TDAH  | 88   |
| <b>Tabla 1.17.</b> Clasificación del insomnio según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10  | 99   |
| <b>Tabla 1.18.</b> Clasificación de los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRS) según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10         | 99   |
| <b>Tabla 1.19.</b> Clasificación de las hipersomnias de origen central según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10                                   | 100  |
| <b>Tabla 1.20.</b> Clasificación de los trastornos del ritmo circadiano según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10                                  | 100  |
| <b>Tabla 1.21.</b> Clasificación de las parasomnias según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10  | 100  |
| <b>Tabla 1.22.</b> Clasificación de los trastornos del movimiento relacionados con el sueño según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10              | 101  |
| <b>Tabla 1.23.</b> Preguntas clave que pueden ser de ayuda para detectar trastornos del sueño   | 105  |
| <b>Tabla 1.24.</b> Conjunto de datos que han de quedar registrados en los estudios de investigación del sueño pediátrico realizados por medio de métodos actigráficos | 112  |
| <br>  |      |
| <b>Tabla 4.1.</b> Características generales del G-C   | 136  |
| <b>Tabla 4.2.</b> Características generales del G-TS  | 139  |
| <b>Tabla 4.3.</b> Características clínicas de los grupos G-AT y G-R   | 146  |
| <b>Tabla 4.4.</b> Antecedentes familiares, resultado psicométrico y subtipo de TDAH de los grupos G-AT y G-R  | 148  |
| <b>Tabla 4.5.</b> Datos somatométricos y constantes vitales de los grupos G-AT y G-R  | 149  |
| <b>Tabla 4.6.</b> Principales parámetros bioquímicos de los grupos G-AT y G-R   | 150  |
| <b>Tabla 4.7.</b> Principales parámetros de hemograma de los grupos G-AT y G-R  | 151  |
| <br>  |      |
| <b>Tabla 5.1.</b> Categorías principales y variedad de ácidos grasos identificados en nuestro estudio   | 161  |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Tabla 6.1.</b> Puntuación obtenida por cada paciente de los grupos G-AT y G-R en los subgrupos de ítems del cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para padres y resultado orientativo                           | <b>176</b> |
| <b>Tabla 6.2.</b> Puntuación obtenida por cada paciente de los grupos G-AT y G-R en los subgrupos de ítems del cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para profesores y resultado orientativo                       | <b>177</b> |
| <b>Tabla 6.3.</b> Puntuaciones directas, T-score y puntuaciones centiles obtenidas por los pacientes de los grupos G-AT y G-R en cada una de las subescalas e índices del BRIEF versión para padres                | <b>181</b> |
| <b>Tabla 6.4.</b> Información de la hoja de datos de convivencia recogida en los pacientes G-AT y G-R  | <b>185</b> |
| <b>Tabla 6.5.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de las variables de la escala atencional EMAV en cada uno de los grupos G-AT, G-DT y G-R  | <b>190</b> |
| <b>Tabla 6.6.</b> Distribución (porcentajes) de los pacientes del G-AT en las categorías atencionales según percentiles de los índices CA y AS   | <b>190</b> |
| <b>Tabla 6.7.</b> Distribución (porcentajes) de los pacientes del G-DT en las categorías atencionales según percentiles de los índices CA y AS   | <b>190</b> |
| <b>Tabla 6.8.</b> Distribución (porcentajes) de los pacientes del G-R en las categorías atencionales según percentiles de los índices CA y AS  | <b>190</b> |
| <b>Tabla 6.9.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de la escala atencional EMAV entre los grupos G-AT y G-DT   | <b>191</b> |
| <b>Tabla 6.10.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de la escala atencional EMAV entre los grupos G-AT y G-R   | <b>192</b> |
| <b>Tabla 6.11.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de la escala atencional EMAV entre los grupos G-DT y G-R   | <b>192</b> |
| <b>Tabla 6.12.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros antropométricos y constantes vitales en los grupos G-AT, G-DT y G-R  | <b>193</b> |
| <b>Tabla 6.13.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de las variables antropométricas y constantes vitales entre los grupos G-AT y G-DT                         | <b>194</b> |
| <b>Tabla 6.14.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de las variables antropométricas y constantes vitales entre los grupos G-AT y G-R                          | <b>194</b> |
| <b>Tabla 6.15.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de las variables antropométricas y constantes vitales entre los grupos G-DT y G-R                          | <b>195</b> |
| <b>Tabla 6.16.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) del estudio de la composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica en los grupos G-AT, G-DT y G-R                           | <b>195</b> |
| <b>Tabla 6.17.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) del estudio de la composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica entre los grupos G-AT y G-DT | <b>196</b> |
| <b>Tabla 6.18.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) del estudio de la composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica entre los grupos G-AT y G-R  | <b>196</b> |
| <b>Tabla 6.19.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) del estudio de la composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica entre los grupos G-DT y G-R  | <b>197</b> |
| <b>Tabla 6.20.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros bioquímicos generales de los grupos G-AT, G-DT y G-R   | <b>198</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Tabla 6.21.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros bioquímicos generales entre los grupos G-AT y G-DT                                | <b>199</b> |
| <b>Tabla 6.22.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros bioquímicos generales entre los grupos G-AT y G-R                                 | <b>199</b> |
| <b>Tabla 6.23.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros bioquímicos generales entre los grupos G-DT y G-R                                 | <b>200</b> |
| <b>Tabla 6.24.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros hematológicos generales de los grupos G-AT, G-DT y G-R  | <b>200</b> |
| <b>Tabla 6.25.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros hematológicos generales entre los grupos G-AT y G-DT                              | <b>201</b> |
| <b>Tabla 6.26.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros hematológicos generales entre los grupos G-AT y G-R                               | <b>201</b> |
| <b>Tabla 6.27.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros hematológicos generales entre los grupos G-DT y G-R                               | <b>202</b> |
| <b>Tabla 6.28.</b> Puntuaciones directas, T-score y puntuaciones centiles obtenidas por los pacientes de los grupos G-AT y G-R en cada una de las subescalas y puntuación total del CDI                     | <b>205</b> |
| <b>Tabla 6.29.</b> Puntuaciones directas y T-score obtenidas por los pacientes de los grupos G-AT y G-R en cada una de las subescalas y puntuación total del SCAS   | <b>208</b> |
| <b>Tabla 6.30.</b> Resultados del diario de sueño del G-AT (n=27 pacientes)   | <b>210</b> |
| <b>Tabla 6.31.</b> Resultados del diario de sueño del G-R (n=13 pacientes)  | <b>211</b> |
| <b>Tabla 6.32.</b> Resultados del cuestionario de sueño PSQ en el G-AT (n=27 pacientes)   | <b>212</b> |
| <b>Tabla 6.33.</b> Resultados del cuestionario de sueño PSQ en el G-R (n=13 pacientes)  | <b>212</b> |
| <b>Tabla 6.34.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros obtenidos en el análisis de sueño actigráfico en los grupos G-C y G-TS            | <b>213</b> |
| <b>Tabla 6.35.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros obtenidos en el análisis de sueño actigráfico en los grupos G-C y G-TS tras administración de placebo         | <b>214</b> |
| <b>Tabla 6.36.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros obtenidos en el análisis de sueño actigráfico en los grupos G-C y G-TS tras ensayo terapéutico con melatonina | <b>215</b> |
| <b>Tabla 6.37.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los parámetros obtenidos en el análisis de sueño actigráfico en cada grupo de pacientes con TDAH                             | <b>217</b> |
| <b>Tabla 6.38.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de las variables de sueño actigráficas entre los grupos G-AT y G-DT                                 | <b>219</b> |
| <b>Tabla 6.39.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de las variables de sueño actigráficas entre el G-C y el G-AT                                       | <b>221</b> |
| <b>Tabla 6.40.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de las variables de sueño actigráficas entre los grupos G-AT y G-R                                  | <b>222</b> |
| <b>Tabla 6.41.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de las variables de sueño actigráficas entre los grupos G-DT y G-R                                  | <b>225</b> |
| <b>Tabla 6.42.</b> Primer prototipo de variables actigráficas (modelo de 5 neuronas)  | <b>228</b> |
| <b>Tabla 6.43.</b> Segundo prototipo de variables actigráficas (modelo de 5 neuronas)   | <b>228</b> |
| <b>Tabla 6.44.</b> Tercer prototipo de variables actigráficas (modelo de 5 neuronas)  | <b>228</b> |
| <b>Tabla 6.45.</b> Cuarto prototipo de variables actigráficas (modelo de 5 neuronas)  | <b>228</b> |
| <b>Tabla 6.46.</b> Primer prototipo de variables actigráficas (modelo de 10 neuronas)   | <b>229</b> |
| <b>Tabla 6.47.</b> Segundo prototipo de variables actigráficas (modelo de 10 neuronas)  | <b>229</b> |
| <b>Tabla 6.48.</b> Tercer prototipo de variables actigráficas (modelo de 10 neuronas)   | <b>229</b> |
| <b>Tabla 6.49.</b> Cuarto prototipo de variables actigráficas (modelo de 10 neuronas)   | <b>230</b> |

|   |                |
|---|----------------|
| <b>Tabla 6.50.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de 6s-aMT en orina (pg/ml) entre los grupos G-C y G-TS  | <b>231</b>     |
| <b>Tabla 6.51.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de 6s-aMT en orina (pg/ml) en los 4 grupos de pacientes con distintos patrones de eliminación de melatonina del G-TS                | <b>232</b>     |
| <b>Tabla 6.52.</b> Análisis comparativo de los resultados de 6s-aMT en muestras de orina diurna entre los 4 grupos de pacientes con distintos patrones de eliminación de melatonina del G-TS                    | <b>233</b>     |
| <b>Tabla 6.53.</b> Análisis comparativo de los resultados de 6s-aMT en muestras de orina nocturna entre los 4 grupos de pacientes con distintos patrones de eliminación de melatonina del G-TS                  | <b>233</b>     |
| <b>Tabla 6.54.</b> Análisis comparativo de los resultados de 6s-aMT en muestras de orina de 24 horas entre los 4 grupos de pacientes con distintos patrones de eliminación de melatonina del G-TS               | <b>234</b>     |
| <b>Tabla 6.55.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de 6s-aMT en orina (pg/ml) en los grupos G-C y G-TS tras la administración de placebo en los 14 pacientes seleccionados del G-TS    | <b>236</b>     |
| <b>Tabla 6.56.</b> Resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de 6s-aMT en orina (pg/ml) en los grupos G-C y G-TS tras la administración de melatonina en los 14 pacientes seleccionados del G-TS | <b>238</b>     |
| <b>Tabla 6.57.</b> Resultados del perfil de ácidos grasos (en forma de media $\pm$ desviación estándar) de los grupos G-AT, G-DT y G-R  | <b>239</b>     |
| <b>Tabla 6.58.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) del perfil de ácidos grasos entre los grupos G-AT y G-DT  | <b>241</b>     |
| <b>Tabla 6.59.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) del perfil de ácidos grasos entre los grupos G-AT y G-R   | <b>245</b>     |
| <b>Tabla 6.60.</b> Análisis comparativo de los resultados (en forma de media $\pm$ desviación estándar) del perfil de ácidos grasos entre los grupos G-DT y G-R   | <b>248</b>     |
| <br><b>Tabla 7.1.</b> Estudios de suplementación con ácidos grasos poliinsaturados $\omega$ -3/ $\omega$ -6 en niños con TDAH y síntomas asociados  | <br><b>275</b> |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   | Pág. |
|---|------|
| <b>Figura 1.1.</b> Imagen de la portada del libro <i>Der Struwwelpeter</i> , obra de H. Hoffmann  | 14   |
| <b>Figura 1.2.</b> Heredabilidad del TDAH según los diversos estudios   | 16   |
| <b>Figura 1.3.</b> Representación gráfica de los orígenes y trayectorias del TDAH   | 29   |
| <b>Figura 1.4.</b> Representación gráfica de los sistemas anterior y posterior de la atención   | 30   |
| <b>Figura 1.5.</b> Redes cerebrales que conectan la corteza prefrontal con otras regiones del cerebro   | 35   |
| <b>Figura 1.6.</b> Categorías diagnósticas del TDAH según DSM-5   | 56   |
| <b>Figura 1.7.</b> Perfil farmacocinético de las diferentes posologías de metilfenidato   | 64   |
| <b>Figura 1.8.</b> Farmacocinética de LDX   | 65   |
| <b>Figura 1.9.</b> Estructuras químicas de los fármacos más comunes empleados en el TDAH  | 75   |
| <b>Figura 1.10.</b> Drogas para el TDAH relacionadas con el metilfenidato   | 76   |
| <b>Figura 1.11.</b> Inhibidores de la recaptación triple representativos como posibles fármacos para el TDAH  | 77   |
| <b>Figura 1.12.</b> Otros inhibidores de la recaptación triple con amplios efectos terapéuticos   | 78   |
| <b>Figura 1.13.</b> Fórmula química de eltoprazina y derivados carboxamida-piridinona enriquecidos en deuterio como agonistas de los subtipos del receptor de serotonina  | 78   |
| <b>Figura 1.14.</b> Compuestos representativos de Hoffman-La Roche que actúan como agonistas del receptor asociado a aminas traza   | 79   |
| <b>Figura 1.15.</b> Otros compuestos con selectividad hacia TAAR <sub>1</sub> : 2-aminoxazolina y oxazolina, también de Hoffman-La Roche, y el benzofurano BPAP, con propiedades psicotrópicas y antidepresivas | 79   |
| <b>Figura 1.16.</b> Compuestos con actividad antipsicótica propuestos para el TDAH  | 80   |
| <b>Figura 1.17.</b> Estructura química de los derivados azetodina y pirrolidina   | 81   |
| <b>Figura 1.18.</b> Estructura de los derivados 2-fenoxipiridilo propuestos para el tratamiento del TDAH  | 81   |
| <b>Figura 1.19.</b> Estructura química de sulfonamida y otros dos compuestos propuestos para el TDAH como moduladores del receptor de cannabinoides   | 82   |
| <b>Figura 1.20.</b> Pirrolidinas con actividad como antagonistas del receptor de neuroquinina   | 82   |
| <b>Figura 1.21.</b> Otros antagonistas de los receptores de neuroquininas en desarrollo para el TDAH  | 83   |
| <b>Figura 1.22.</b> Estructura química de derivados lactámicos, piridínicos y piperidínicos propuestos como antagonistas de los receptores de neuroquininas   | 83   |
| <b>Figura 1.23.</b> Propuestos compuestos para el tratamiento del TDAH basados en la modulación del receptor AMPA   | 84   |
| <b>Figura 1.24.</b> Compuestos representativos con actividad como moduladores del H <sub>3</sub> R  | 84   |
| <b>Figura 1.25.</b> Compuestos del grupo racémico con utilidad propuesta para el TDAH   | 85   |
| <b>Figura 1.26.</b> Compuestos para el tratamiento del TDAH asociados a GABA  | 86   |
| <b>Figura 1.27.</b> Estructura de 4 agonistas parciales de receptores de acetilcolina nicotínicos   | 87   |
| <b>Figura 1.28.</b> Percentiles de duración total de sueño en 24 horas en relación con la edad  | 96   |
| <b>Figura 1.29.</b> Fluctuación de la secreción de melatonina a lo largo de un periodo de 24 horas  | 96   |
| <b>Figura 1.30.</b> Utilización de cuestionarios de cribado de trastornos del sueño   | 106  |
| <b>Figura 1.31.</b> Caras superior (A) e inferior (B) del modelo de actígrafo <i>MotionWatch 8</i> (manufacturado por <i>CamNtech Ltd</i> ). Conexión mediante USB  | 109  |
| <b>Figura 1.32.</b> Representación gráfica de los registros de sueño (A) y actividad (B) mediante el empleo del programa <i>MotionWare</i> versión 1.1.20 (propiedad de <i>CamNtech Ltd</i> )                   | 109  |
| <b>Figura 3.1.</b> Representación esquemática de las 2 primeras fases del proyecto  | 128  |



|  |            |
|--|------------|
| <b>Figura 3.2.</b> Diseño experimental de la primera fase del proyecto en sus principales etapas   | <b>129</b> |
| <b>Figura 3.3.</b> Diseño experimental de las fases segunda y tercera del proyecto   | <b>130</b> |
| <b>Figura 4.1.</b> Protocolo diagnóstico inicial (primera etapa) en la segunda fase del proyecto   | <b>135</b> |
| <b>Figura 5.1.</b> Fórmula del índice de masa corporal (IMC) o de Quetelet   | <b>155</b> |
| <b>Figura 5.2.</b> Fórmula matemática a partir de la cual se obtiene la calidad atencional   | <b>160</b> |
| <b>Figura 5.3.</b> Fórmula matemática a partir de la cual se obtiene la atención sostenida   | <b>160</b> |
| <b>Figura 5.4.</b> Representación gráfica y parámetros evaluados en el análisis de sueño   | <b>166</b> |
| <b>Figura 5.5.</b> Representación gráfica del funcionamiento básico de un modelo de red neuronal   | <b>167</b> |
| <b>Figura 5.6.</b> Estructura de un modelo GNF con tres subgráficos  | <b>169</b> |
| <b>Figura 5.7.</b> Identificación de los símbolos matemáticos empleados  | <b>169</b> |
| <b>Figura 6.1.</b> Comorbilidades y porcentaje de pacientes diagnosticados de cada una de ellas en el G-AT   | <b>203</b> |
| <b>Figura 6.2.</b> Comorbilidades y porcentaje de pacientes diagnosticados de cada una de ellas en el G-R  | <b>203</b> |
| <b>Figura 6.3.</b> Tiempo real de sueño medido por actigrafía en los grupos G-AT y G-DT  | <b>221</b> |
| <b>Figura 6.4.</b> Latencia de sueño medida por actigrafía en los grupos G-AT y G-R  | <b>224</b> |
| <b>Figura 6.5.</b> Principal episodio de sueño medido por actigrafía en los grupos G-AT y G-R  | <b>224</b> |
| <b>Figura 6.6.</b> Tiempo real de sueño medido por actigrafía en los grupos G-DT y G-R   | <b>227</b> |
| <b>Figura 6.7.</b> Principal episodio de sueño medido por actigrafía en los grupos G-DT y G-R  | <b>227</b> |
| <b>Figura 6.8.</b> Latencia de sueño medida por actigrafía en los grupos G-DT y G-R  | <b>227</b> |
| <b>Figura 6.9.</b> Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina diurna de los grupos G-C y G-TS  | <b>231</b> |
| <b>Figura 6.10.</b> Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina nocturna de los grupos G-C y G-TS   | <b>231</b> |
| <b>Figura 6.11.</b> Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina de 24 horas de los grupos G-C y G-TS  | <b>232</b> |
| <b>Figura 6.12.</b> 4 casos del G-TS caracterizados por la presencia de un bajo perfil de melatonina y ausencia de ritmo circadiano  | <b>234</b> |
| <b>Figura 6.13.</b> 4 casos del G-TS caracterizados por la presencia de una acrofase adelantada  | <b>235</b> |
| <b>Figura 6.14.</b> Representación gráfica del perfil secretor correspondiente a 2 casos del G-TS con acrofase retrasada   | <b>235</b> |
| <b>Figura 6.15.</b> En esta figura se recogen 4 casos del G-TS caracterizados por la presencia de una producción normal de melatonina y la ausencia de ritmicidad de tipo circadiana               | <b>235</b> |
| <b>Figura 6.16.</b> Valores medios de la secreción de melatonina (pg/ml) en el conjunto seleccionado de 14 pacientes del G-TS  | <b>236</b> |
| <b>Figura 6.17.</b> Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina diurna en los grupos G-C y G-TS tras administrar placebo en los 14 pacientes seleccionados del grupo G-TS | <b>236</b> |
| <b>Figura 6.18.</b> Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina nocturna en los grupos G-C y G-TS tras administrar placebo en los 14 pacientes seleccionados de G-TS      | <b>237</b> |
| <b>Figura 6.19.</b> Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina de 24 horas en los grupos G-C y G-TS tras administrar placebo en los 14 pacientes seleccionados de G-TS   | <b>237</b> |
| <b>Figura 6.20.</b> Valores medios de melatonina en 6 momentos del día tras la administración de 3 mg/día de melatonina durante 3 meses en 14 pacientes del G-TS                                   | <b>237</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Figura 6.21.</b> Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina diurna tras administrar melatonina en los 14 pacientes seleccionados de G-TS      | <b>238</b> |
| <b>Figura 6.22.</b> Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina nocturna tras administrar melatonina en los 14 pacientes seleccionados de G-TS    | <b>238</b> |
| <b>Figura 6.23.</b> Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina de 24 horas tras administrar melatonina en los 14 pacientes seleccionados de G-TS | <b>239</b> |
| <b>Figura 6.24.</b> Porcentaje de SFAs en los grupos G-AT y G-DT   | <b>242</b> |
| <b>Figura 6.25.</b> Porcentaje de C14:0 en los grupos G-AT y G-DT  | <b>243</b> |
| <b>Figura 6.26.</b> Porcentaje de C16:0 en los grupos G-AT y G-DT  | <b>243</b> |
| <b>Figura 6.27.</b> Porcentaje de C18:0 en los grupos G-AT y G-DT  | <b>243</b> |
| <b>Figura 6.28.</b> Porcentaje de C20:1 en los grupos G-AT y G-DT  | <b>244</b> |
| <b>Figura 6.29.</b> Porcentaje de C20:2 $\omega$ -6 en los grupos G-AT y G-DT  | <b>244</b> |
| <b>Figura 6.30.</b> Porcentaje de C20:4 $\omega$ -6 en los grupos G-AT y G-DT  | <b>244</b> |
| <b>Figura 6.31.</b> Índice PUFA/SFA en los grupos G-AT y G-DT  | <b>245</b> |
| <b>Figura 6.32.</b> Porcentaje de SFAs en los grupos G-AT y G-R  | <b>247</b> |
| <b>Figura 6.33.</b> Porcentaje de C18:0 en los grupos G-AT y G-R   | <b>247</b> |
| <b>Figura 6.34.</b> Porcentaje de C20:1 en los grupos G-AT y G-R   | <b>247</b> |
| <b>Figura 6.35.</b> Porcentaje de C14:0 en los grupos G-DT y G-R   | <b>249</b> |
| <b>Figura 6.36.</b> Porcentaje de C20:2 $\omega$ -6 en los grupos G-DT y G-R   | <b>249</b> |
| <b>Figura 6.37.</b> Efectos adversos y porcentajes de pacientes que experimentaron cada uno de ellos en el G-DT  | <b>251</b> |
| <b>Figura 6.38.</b> Efectos adversos y porcentajes de pacientes que experimentaron cada uno de ellos en el G-R   | <b>251</b> |
| <b>Figura 6.39.</b> Eficacia clínica percibida por los padres y el clínico tras 1 mes de tratamiento con melatonina, MTF y DHA/EPA en el G-DT                              | <b>252</b> |
| <br>   |            |
| <b>Figura 7.1.</b> Formación de eicosanoides y docosanoides a partir de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga  | <b>272</b> |



## ÍNDICE DE ANEXOS

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| <b>Anexo 4.1.</b> Modelo de consentimiento informado entregado a los pacientes                 | <b>399</b>  |
| <b>Anexo 5.1A.</b> Cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para padres                           | <b>400</b>  |
| <b>Anexo 5.1B.</b> Cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para maestros                         | <b>403</b>  |
| <b>Anexo 5.2.</b> Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) versión para padres | <b>405</b>  |
| <b>Anexo 5.3.</b> Inventario de Depresión Infantil (CDI)                                       | <b>409</b>  |
| <b>Anexo 5.4.</b> Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS) versión para niños escolares    | <b>411</b>  |
| <b>Anexo 5.5.</b> Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV)                                  | <b>413</b>  |
| <b>Anexo 5.6.</b> Hoja de datos de convivencia   | <b>414</b>  |
| <b>Anexo 5.7.</b> Diario de sueño de la <i>National Sleep Foundation</i>                       | <b>415</b>  |
| <b>Anexo 5.8.</b> Cuestionario de Sueño Pediátrico de Chervin (PSQ) forma reducida             | <b>417</b>  |



## RESUMEN

**Antecedentes.** Los trastornos del sueño constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en Pediatría, con una prevalencia que oscila entre el 13-27% según las distintas series consultadas, en referencia a niños con edades comprendidas entre 4 y 12 años<sup>1-3</sup>. Por otra parte, es sobradamente conocida su participación como una comorbilidad en niños que son diagnosticados, según criterios establecidos por la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), de un trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad (TDAH), con el que se asocia hasta en un 55% de los casos<sup>4</sup>. Comorbilidad que puede ser primaria, pero que en ocasiones puede ser secundaria al efecto de la medicación psicoestimulante (Metilfenidato/ MTF)<sup>5-8</sup>. En la actualidad se están desarrollando y ensayando nuevos compuestos con menores efectos adversos como posibles terapias para el TDAH y sus comorbilidades<sup>9</sup>, entre los cuales cabe destacar los ácidos grasos omega ( $\omega$ )-3 por sus posibles beneficios a nivel cognitivo y del aprendizaje<sup>10-12</sup>, y la melatonina por sus efectos inductores del sueño, de sincronización de ritmos biológicos y protección neuronal<sup>13-17</sup>.

**Objetivos.** Con estos antecedentes nos propusimos en el presente proyecto los objetivos que describimos a continuación: a) Definir los patrones de sueño-vigilia y su relación con la variación circadiana en la excreción de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en orina en 2 grupos de pacientes. Un grupo de niños normales, sin trastornos endocrinológicos ni de sueño (Grupo Control: G-C), y otro grupo de niños con diversos trastornos de sueño, según la Clasificación Internacional de Trastornos de Sueño (CITS) (Grupo con Trastornos del Sueño: G-TS). b) Comprobar la utilidad de un ensayo terapéutico con melatonina en aquellos pacientes del G-TS en quienes se demostró una escasa producción de 6s-aMT o una alteración en su secreción. c) Evaluar la eficacia terapéutica y el perfil de seguridad a corto plazo de un tratamiento combinado de MTF, melatonina y ácidos grasos  $\omega$ -3 en una muestra de pacientes con TDAH, monitorizando el perfil sérico de ácidos grasos y los cambios experimentados en el patrón de sueño por medio de actigrafía y la aplicación de un modelo de red neuronal.

**Material.** Todos los sujetos de nuestro estudio fueron pacientes atendidos en la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Pediatría del Hospital Clínico Universitario (Complejo Hospitalario) de Granada, España. 1) Los pacientes de los grupos G-C y G-TS fueron pacientes remitidos a la Consultas de Neurología Pediátrica y de Pediatría General de nuestro hospital desde los distintos centros de atención primaria de la provincia. Todos los sujetos pertenecientes al G-C tenían la característica común de ser niños sanos de acuerdo a la historia clínica y exploración física realizadas al inicio, con un padecimiento banal que se resolvió en pocos días y sin repercusión significativa sobre el estado general del paciente. Por su parte, los pacientes del G-TS debían cumplir el criterio de padecer alguno de los trastornos del sueño recogidos en la CITS, siempre que no fuese secundario a la presencia de otra enfermedad neurológica o endocrino-metabólica. Se incluyeron 124 niños en el G-C (64 varones y 60 mujeres) y 124 niños en el G-TS (65 varones y 59 mujeres), de edades comprendidas entre 4 y 15 años. 2) Los pacientes con TDAH fueron sujetos derivados a la Consulta de Neurología Pediátrica de nuestro hospital con sospecha de este trastorno. Para confirmar su diagnóstico confeccionamos una historia clínica fundamentada en las entrevistas realizadas a los padres y al paciente y en la información aportada por el medio escolar. Tras una exploración física general y específica neurológica, llevamos a cabo una evaluación psicométrica del paciente: Test Breve de Inteligencia de Kaufman o K-BIT, Escala de Inteligencia de Wechsler para niños-IV o WISC-IV y un cribado de síntomas de ansiedad/depresión (Inventario de Depresión Infantil o CDI, Escala de Ansiedad Infantil de Spence o SCAS). Otros cuestionarios completados al inicio fueron el Cuestionario NICHQ Vanderbilt en sus versiones para padres y maestros y el

inventario de evaluación de las funciones ejecutivas BRIEF (*Behavior Rating Inventory of Executive Functions*). Sólo aquellos pacientes que cumplieron estrictamente los criterios de selección fueron invitados a participar en el estudio. Como criterios de inclusión, debían ser pacientes con diagnóstico confirmado de TDAH, en ausencia de otra enfermedad endocrina, metabólica o neurológica, y no sometidos a ningún tipo de tratamiento farmacológico prolongado. Se consideró criterio de exclusión la existencia previa de patología cardíaca o cardiovascular, glaucoma, trastorno psicótico, patología grave que requiriese polimedicación o la presencia de discapacidad intelectual leve, moderada o grave (cociente intelectual menor de 70). En total se incluyeron 40 pacientes con TDAH (27 varones y 13 mujeres), con edades entre 7 y 15 años al inicio del estudio. De ellos, 22 (55%) pertenecieron al subtipo inatento de TDAH, 16 (40%) al combinado y 2 de ellos (5%) al subtipo hiperactivo-impulsivo. Las puntuaciones obtenidas en el K-BIT/WISC-IV revelaron un CI medio en 22 pacientes (55%), medio-bajo en 15 de ellos (37,50%) y un CI alto en los restantes 3 pacientes (7,50%).

**Metodología.** Para el cumplimiento de estos objetivos fue llevado a cabo un ensayo clínico abierto diseñado en 2 fases. 1) Durante la primera fase, fueron reclutados los pacientes de los grupos G-C y G-TS, a quienes se realizó una medición actigráfica inicial<sup>18</sup> (*The Actiwatch Activity Monitoring System*®, propiedad de *CamNtech Ltd.*) y determinaciones plasmáticas de melatonina y de 6s-aMT en orina por medio de radioinmunoensayo (RIA). En aquellos pacientes seleccionados del G-TS con alteraciones en la producción y/o ritmo de secreción de melatonina, se volvieron a realizar nuevas mediciones actigráficas y analíticas tras administrar melatonina durante 3 meses (dosis de 3 mg/día ingerida 30 minutos antes de irse a dormir). 2) Durante la segunda fase, fueron incluidos los pacientes con diagnóstico confirmado de TDAH (grupo antes de tratamiento o G-AT). En ellos se realizó un estudio del perfil de sueño mediante actigrafía durante una semana de forma ininterrumpida, un análisis del perfil sérico de ácidos grasos mediante cromatografía de gases y una evaluación de la atención por medio de la Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV). En los pacientes que cumplieron criterios de tratamiento farmacológico se les administró MTF (1 mg/kg/día), melatonina (1mg/día) y ácidos grasos  $\omega$ -3 (docosahexaenoico o DHA 250 mg + eicosapentaenoico o EPA 70 mg). Tras 1 mes de tratamiento, se volvieron a realizar las mismas determinaciones, para hacer finalmente un análisis comparativo entre las mismas, así como una comparación entre los resultados actigráficos antes/después del tratamiento por medio de un modelo de red neuronal. Todos los padres/pacientes aportaron su consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio, así como todos los procedimientos fueron llevados a cabo conforme a la Declaración de Helsinki para la realización de investigación en humanos.

**Resultados.** 1) Durante la primera fase del proyecto, el estudio actigráfico reveló diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre el G-C y el G-TS para las variables de *fin del sueño*, *tiempo real de sueño*, *tiempo real despierto*, *eficiencia de sueño*, *tiempo de latencia* y *número de despertares*. En el G-TS los valores medios de 6s-aMT en orina diurna fueron significativamente más elevados, mientras que en orina nocturna y de 24 horas resultaron significativamente más bajos en relación al G-C. 14 pacientes del G-TS con alteraciones en la producción y/o secreción de melatonina fueron seleccionados para el ensayo terapéutico con melatonina. Tras 3 meses de tratamiento, se observó un incremento estadísticamente significativo de sus valores plasmáticos y en orina, incluso superiores a los del G-C. Estos cambios fueron acompañados por una mejoría de los valores actigráficos. 2) Durante la segunda fase del proyecto no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros somatométricos ni analíticos básicos en los pacientes con TDAH antes (G-AT) y después de tratamiento (G-DT). En relación al estudio actigráfico, la única diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,040$ ) fue un aumento del *tiempo real de sueño* en el G-DT. Además, el

modelo de red neuronal no fue capaz de clasificar a los pacientes como medicados o no medicados en función de sus datos actigráficos. El análisis de ácidos grasos reveló una disminución estadísticamente significativa de algunos ácidos grasos  $\omega$ -6 en el G-DT, como el ácido araquidónico ( $p < 0,030$ ), así como un aumento (no significativo) en un 4 y 30% de los niveles de DHA y EPA, respectivamente. El índice de calidad atencional (según los resultados del test EMAV) fue significativamente más elevado en el G-DT ( $p < 0,026$ ). Globalmente, se produjo una mejoría de los síntomas del TDAH corroborada por padres, profesores y el personal facultativo tras 1 mes de tratamiento. La medicación fue bien tolerada por todos los pacientes.

**Discusión. a) Actigrafía como herramienta diagnóstica para los trastornos del sueño en pacientes pediátricos en general, y en niños con TDAH en particular:** Como podemos comprobar, la actigrafía, de acuerdo a lo afirmado por estudios previos<sup>18</sup>, fue capaz de proporcionarnos patrones de sueño de las distintas muestras estudiadas de pacientes (G-C, G-TS, G-AT y G-DT), con una adecuada correlación con los datos objetivos ofrecidos por las mediciones de melatonina<sup>19</sup>. Las diferencias entre los patrones de sueño de los grupos G-C y G-TS quedaron claramente reflejadas en los análisis actigráficos, así como la mejoría posterior que siguió a la normalización de la producción de melatonina y regularización circadiana de su secreción tras el ensayo terapéutico con esta indolamina. En el caso de los pacientes de la segunda fase del proyecto (G-AT y G-DT), las dificultades en el sueño identificadas mediante actigrafía serán confirmadas posteriormente (última fase del proyecto), como es de esperar, con una prueba diagnóstica definitiva (*gold standard*) como la polisomnografía (PSG). Frente a esta última, la actigrafía dispone de la ventaja de proporcionarnos registros no invasivos de sueño y mediciones fiables<sup>20</sup> con una comodidad de uso que la convierten en una herramienta válida de cribado de los trastornos de sueño en niños en general, y en pacientes pediátricos con TDAH en particular. **b) Dificultades de sueño en pacientes con TDAH. Papel de la melatonina e influencia de la medicación psicoestimulante:** Actualmente, la inducción del sueño es la propiedad más aceptada de la melatonina, lo que hace de ella, junto a su excelente perfil de seguridad, una alternativa terapéutica especialmente interesante en el caso de poblaciones pediátricas<sup>21</sup>. El estudio llevado a cabo durante la primera fase del proyecto (G-C y G-TS) muestra utilidad del tratamiento con melatonina en trastornos intrínsecos del sueño que cursaron con alteración del ritmo circadiano, escasa producción hormonal o desajuste de fase. Dentro de la población infantil, un importante grupo de candidatos al empleo de la melatonina lo constituyen aquellos niños con TDAH<sup>22</sup>, entre otros ejemplos. Hallazgos de diferentes estudios han inducido a pensar que las producciones diurnas y nocturnas de melatonina estén realmente incrementadas en pacientes con TDAH, y que la causa de una deficiente acción de la misma sea un aumento de su catabolismo<sup>23-25</sup>. El incremento en la producción melatoninérgica sería debido, por un lado, a la disminución de los niveles del neurotransmisor gamma-aminobutírico (GABA), que actuaría como regulador de la secreción circadiana de melatonina<sup>26-28</sup> y, por otro, a una mayor secreción de melatonina de origen extrapineal durante el horario diurno<sup>29</sup>. No obstante, el estudio de Molina-Carballo et al.<sup>23</sup> muestra semejantes niveles plasmáticos de melatonina entre pacientes con TDAH y niños sanos, lo cual no sería acorde con incrementos en su producción. La cuestión acerca de la fisiopatología de los trastornos del sueño en pacientes con TDAH, como podemos comprobar, no dispone aún de una respuesta clara y requiere de más investigaciones al respecto. En relación a la medicación psicoestimulante, como han referido Cubero-Millán et al.<sup>24</sup>, induce reducción de las concentraciones séricas vespertinas de serotonina (5-HT) y de los niveles diurnos de melatonina, mientras conduce a un aumento de su concentración nocturna con reducción de la excreción urinaria de 6s-aMT. Esta circunstancia parece indicar que la medicación psicoestimulante influye en el catabolismo de la melatonina induciendo una ruta alternativa para su metabolización. **c) Efectos terapéuticos de la melatonina sobre los problemas de sueño de pacientes con TDAH:** en el caso de niños con



TDAH, los ensayos clínicos realizados revelan la capacidad de la melatonina para reducir significativamente la latencia de sueño y prolongar la duración total del mismo<sup>30</sup>. Administrada junto a MTF, es capaz de mejorar las perturbaciones que la medicación psicoestimulante puede inducir sobre el sueño<sup>31, 32</sup>. Ejemplo de ello son las comparaciones de los valores actigráficos entre los grupos G-AT y G-DT. Como pudimos comprobar, los valores medios de las variables actigráficas apenas variaron al mes de añadir melatonina al tratamiento psicoestimulante, salvo en el caso del *tiempo real de sueño*, que fue significativamente más alargado en el G-DT. El análisis comparativo actigráfico fue corroborado con la aplicación de un modelo de red neuronal, el cual, tras operar con 5 y 10 neuronas, demostró la semejanza entre los patrones de sueño de uno y otro grupo y la incapacidad para clasificarlos como categorías distintas. En ninguno de nuestros pacientes se reportaron efectos adversos graves a 1 mes de tratamiento con melatonina, siendo adecuadamente tolerada en todos los casos. Otro beneficio que parece obtenerse de la combinación de melatonina y MTF es que la primera parece ejercer una acción neuroprotectora previniendo los efectos tóxicos que los psicoestimulantes pueden inducir sobre el metabolismo cerebral<sup>33,34</sup>, al promover la producción de radicales libres e inducir la transcripción de la NOS<sup>35,36</sup>. Ejemplos de ello son los continuos trabajos realizados por nuestro grupo de investigación acerca de los beneficios neuroprotectores y antioxidantes obtenidos con el empleo de melatonina en niños<sup>37-41</sup>.

**d) Consideraciones sobre el perfil de ácidos grasos en nuestra muestra de pacientes con TDAH:** La administración de ácidos grasos  $\omega$ -3 a niños con TDAH es un aspecto de la nutrición y el tratamiento de estos pacientes que aún plantea importantes incógnitas a pesar de la extensa literatura existente<sup>42</sup> y de ser uno de los posibles tratamientos alternativos más estudiados para el TDAH<sup>43</sup>. En nuestro trabajo aportamos una fórmula en la que tenemos cierta experiencia por su adecuada tolerancia, dosis relativamente baja, y que consideramos “a priori” que podría ser útil para nuestros pacientes. Lógicamente, la valoración definitiva de sus posibles efectos beneficiosos será obtenida en un futuro, cuando el proyecto sea terminado y podamos evaluar la cohorte completa de pacientes reclutados tras un seguimiento de 2 años, incluir un mayor número de sujetos y modificar la dosis en el seguimiento. Por todo ello, creemos que el interés de aportar estos datos preliminares radica precisamente en la posibilidad de disponer de una referencia inicial en relación a los efectos clínicos, la tolerancia y las modificaciones en las concentraciones de los distintos ácidos grasos<sup>44</sup>. Los aportes empleados en nuestro trabajo (70 mg de EPA y 250 mg de DHA) están en consonancia con los aportes de  $\omega$ -3 recomendados actualmente en población pediátrica<sup>45,46</sup>. Sin embargo, la proporción  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de los hábitos dietéticos occidentales actuales es de 12/1 o incluso mayor, alejándose de los valores 4/1 ó 2/1 recomendados por la FAO/OMS<sup>47</sup>, con los riesgos que ello supone sobre los mecanismos de aterosclerosis y neuroinflamación. Por esta razón, gran número de autores y organismos internacionales recomiendan la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs)  $\omega$ -3 para garantizar un desarrollo cerebral correcto y una función cognitiva y visual óptimas. Muestra de ello son los estudios clínicos desarrollados en los últimos años, en los que se determinan los efectos de la suplementación con LC-PUFAs  $\omega$ -3 en la función cognitiva y el comportamiento en niños sanos<sup>48-55</sup>. Ahora bien, los resultados dependen en gran medida de la combinación de los LC-PUFAs utilizados y de la concentración de cada uno de los mismos<sup>56</sup>. Mientras en niños sanos se reportan resultados positivos con diferentes pautas cuantitativas y cualitativas de ácidos grasos de la serie  $\omega$ -3<sup>54, 55</sup>, en pacientes TDAH, en cambio, parece que la combinación de EPA, DHA ( $\omega$ -3) y/o ácido gamma-linolénico (GLA, de la serie  $\omega$ -6) en cantidades decrecientes es la más apropiada, como demuestran los estudios de Richardson, Sinn y Johnson<sup>57</sup>, los ensayos clínicos de Gustafsson<sup>58</sup>, Huss<sup>59</sup>, Manor et al.<sup>60</sup> o el metaanálisis de Bloch y Qawasmi<sup>61</sup>. En el trabajo que presentamos, tras la medicación apreciamos un ligero descenso del cociente  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 que no llegó a alcanzar la significación estadística, lo que invitó a pensar en posibles modificaciones de la dosis a administrar. De hecho, en el seguimiento de esta cohorte se modificarán los aportes

administrados de DHA/EPA en una segunda etapa, modificaciones que favorecerían, en teoría, los mecanismos protectores anteriormente descritos<sup>44</sup>. Consideremos también que la monitorización inicial se produjo tan sólo 1 mes después del tratamiento. De momento, la eficacia clínica en nuestro trabajo ha resultado excelente y la tolerancia adecuada, no reportándose ningún caso de abandono del estudio debido a efectos secundarios. Como se puede apreciar en esta etapa de nuestro proyecto, las proporciones de EPA y DHA no fueron las mismas (250 mg DHA, 70 mg EPA), por lo que las comparaciones han de ser necesariamente relativas<sup>44</sup>. Sí encontramos beneficios en las manifestaciones del TDAH, en el rendimiento escolar y en la eficiencia del sueño<sup>44</sup>. No obstante, esperamos que con el seguimiento podamos obtener más información para poder ajustar las dosis, las proporciones de los componentes, valorar su tolerancia y sus efectos terapéuticos a medio y largo plazo<sup>62</sup>.

**Conclusiones.** a) Los trastornos de sueño presentan una considerable prevalencia en la infancia y, en particular, en los niños con TDAH, por lo que deberían ser investigados en todo niño derivado a la consulta por sospecha de este trastorno. b) La actigrafía representa una herramienta fiable y práctica para realizar un cribado inicial de los problemas de sueño en la población pediátrica. c) La melatonina es un recurso terapéutico inocuo y eficaz en pacientes que presentan trastornos del sueño y alteraciones en el ritmo de producción de melatonina. d) En el niño con TDAH asociado a un trastorno del sueño, ya sea de forma primaria o secundariamente al tratamiento con psicoestimulantes (Metilfenidato/MTF), la melatonina se ha mostrado igualmente eficaz. e) Los ácidos grasos  $\omega$ -3 podrían representar una terapia adyuvante en el TDAH y potenciar los efectos de MTF y melatonina. De todas formas, un seguimiento a medio y largo plazo de estos pacientes (última fase del proyecto), ensayando diferentes combinaciones de ácidos grasos  $\omega$ -3, espera aportar más evidencias sobre los resultados preliminares obtenidos en esta experiencia.

**Palabras clave:** Trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad (TDAH); trastornos del sueño; actigrafía; melatonina; metilfenidato; ácidos grasos omega-3.



## SUMMARY

**Background.** Sleep disorders are one of the most frequent reasons for consulting the paediatrician, with a prevalence ranging between 13% and 27% in children aged 4 to 12 years, depending on the different reviewed reports<sup>1-3</sup>. Moreover, it is well-known their participation as a comorbidity in children diagnosed with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) according to the criteria established by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> edition (DSM-5). Sleeps disorders and ADHD are found together in 55% of cases<sup>4</sup>. This comorbidity may be primary or secondary, as a consequence of the effect produced by psychostimulant medication (Methylphenidate/MPH)<sup>5-8</sup>. At present, new chemical compounds with less adverse effects are being developed to be used as possible therapies for ADHD and related comorbidities<sup>9</sup>. Among them, it should be mentioned the omega ( $\omega$ )-3 fatty acids, due to their possible beneficial effects on cognition and health<sup>10-12</sup>, and the melatonin, on account of its functions as a sleep inductor, a synchroniser of biological rhythms and a neuronal protector<sup>13-17</sup>.

**Objectives.** Under these premises, the present project was developed with the following aims: a) To define the sleep-wake patterns and its association with the circadian variation of urinary 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) levels in 2 groups of patients. One group of healthy children (Control Group: C-G), who did not have any sleep difficulties nor endocrine problems. The other group was composed of children diagnosed with different sleep disorders according to the International Classification of Sleep Disorders (ICSD) (Group with Sleep Disorders: SD-G). b) To analyse the efficacy of a therapeutic trial with melatonin in those patients of SD-G who showed a low production or a disordered secretion of aMT6s. c) To assess the short-term efficacy and the tolerability of a therapeutic combination of MPH, melatonin and  $\omega$ -3 fatty acids in patients with ADHD. Serum fatty acid profile was monitored and changes in sleep patterns were analysed by using the actigraphy and a neural network model.

**Material.** All participants of our study were assisted at the Paediatrics Clinical Management Unit (CMU) of San Cecilio University Hospital (Hospital Complex), Granada (Spain). 1) Patients of the C-G and the SD-G were referred to the Paediatric Neurology Unit and the General Paediatric Section from the different primary care centres of the province. Participants of the C-G met the common characteristic of being healthy children in relation to the complete medical record and the physical examination that were initially done. All of them had only a mild illness, which was transient and did cause no significant repercussions on the general health of the patient. In relation to the patients of the SD-G, they had to comply with the criterion of being diagnosed with a sleep disorder according to the ICSD, provided that such disorder was not a consequence of other neurological or endocrine-metabolic problems. 124 children aged 4 to 15 were included in both groups (64 boys/60 girls in the C-G and 65 boys/59 girls in the SD-G). 2) Patients suspected of having ADHD were referred to the Paediatric Neurology Unit of our hospital. A clinical record based on the interviews with the patient/parents and the information provided from the school, was completed to confirm the diagnosis. After the physical and neurological examinations, a psychometric assessment of the patient was conducted: the Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT), the Wechsler Intelligence Scale for Children 4<sup>th</sup> edition (WISC-IV) and an anxiety/depression symptom screening (Children's Depression Inventory or CDI, Spence Children's Anxiety Scale or SCAS). Other questionnaires, like the NICHQ Vanderbilt Assessment Scale (parent and teacher versions) and the inventory to evaluate the executive functions (BRIEF, Behavior Rating Inventory of Executive Functions) were completed at the beginning as well. Only those patients who strictly complied with the selection criteria were invited to participate in the study. Inclusion criteria

included to have a confirmed diagnosis of ADHD, in absence of other endocrine, metabolic or neurological illnesses, and to receive no type of long-term pharmacological treatment. The presence of heart or cardiovascular disease, glaucoma, psychotic disorder, a severe pathology that required polymedication or a mild, moderate or severe intellectual disability (intelligence quotient under 70), were considered as exclusion criteria. 40 ADHD patients aged 7-15 years (27 boys/13 girls) were finally included. Among them, 22 patients (55%) were classified as an ADHD Inattentive, 16 (40%) as an ADHD Combined and the other 2 patients were diagnosed with an ADHD Hyperactive-Impulsive Type. K-BIT/WISC-IV scores showed a medium IQ in 22 patients (55%), low-medium IQ in 15 of them (37.50%) and a high IQ in the remaining 3 patients (7.50%).

**Methods.** An open-label clinical trial designed in 2 phases was conducted in order to comply with our objectives. 1) Patients of the C-G and the SD-G were recruited during the first phase. An actigraphic assessment of sleep<sup>18</sup> (*The Actiwatch Activity Monitoring System*®, propiedad de *CamNtech Ltd.*) and a determination by radioimmunoassay (RIA) of melatonin and aMT6s levels in plasma and urine, respectively, were initially carried out in these patients. The measurements were repeated after 3 months of treatment with melatonin (dose of 3 mg daily, 30 minutes before bedtime) in those patients of SD-G who initially showed disturbances in melatonin production and/or melatonin secretion. 2) Patients with a confirmed diagnosis of ADHD were included throughout the second phase of the study (group before treatment or BT-G). An uninterrupted actigraphic assessment of sleep for 1 week was carried out in them, as well as a serum fatty acid profile analysis by gas chromatography and an assessment of attention by using the Magallanes Scale of Visual Attention (MSVA). A combination of MPH (1 mg/kg/day), melatonin (1mg/day) and  $\omega$ -3 fatty acids (docosahexaenoic acid or DHA 250 mg + eicosapentaenoic acid or EPA 70 mg) were administered to those ADHD patients who met the criteria to receive pharmacological treatment. After 1 month of treatment, the same measurements were repeated in order to establish a comparative analysis before/after treatment. The comparisons between actigraphic results were made by using a neural network model. All parents/patients provided their written informed consent to participate in the study, as well as all procedures were carried out in accordance with the Helsinki Declaration for human research.

**Results.** 1) In the first phase of the study, the actigraphic analysis showed statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) between the C-G and the SD-G for the following sleep parameters: *sleep end*, *actual sleep time*, *actual wake time*, *sleep efficiency*, *sleep latency* and *wake bouts*. Diurnal average excretion of aMT6s in urine was significantly higher in patients of the SD-G, whereas nocturnal and 24-hour excretions of aMT6s were significantly lower in relation to the C-G. 14 patients of the SD-G with disturbances in the production and/or secretion of melatonin were selected for the therapeutic trial with melatonin. After 3 months of treatment, a statistically significant increase of plasma and urinary melatonin values was observed, even higher than those ones in the SD-G. These changes were accompanied by an improvement of actigraphic results. 2) In the second phase of the study, no statistically significant differences were observed in relation to somatometric parameters and the blood test general values between the groups before (BT-G) and after treatment (AT-G). The only significant difference in regard to the actigraph results was an increased *actual sleep time* ( $p < 0.040$ ) among patients of the AT-G. In addition, the neural network was not able to classify the actigraphic data of medicated and not medicated patients as different categories. The fatty acid analysis showed a significant decrease of some  $\omega$ -6 fatty acids, like arachidonic acid ( $p < 0.030$ ), as well as an (not statistically significant) increase by 4% and 30% of DHA and EPA levels, respectively. The quality of attention index (in regard to MSVA results) was significantly higher in the AT-G ( $p < 0.026$ ). In general, an improvement of ADHD symptoms was observed and corroborated by

parents, teachers and paediatricians after 1 month of treatment (MPH + melatonin + DHA/EPA). The medication was adequately tolerated by all patients.

**Discussion. a) Actigraphy as a diagnostic tool for sleep disorders in paediatric patients in general, and in children with ADHD in particular:** As we observed, actigraphy provided sleep patterns of the different groups of patients (C-G, SD-G, BT-G, AT-G) according to the information of previous studies<sup>18</sup>. Actigraphic results showed an adequate correlation with objective data provided by melatonin levels<sup>19</sup>. The differences between sleep patterns of the C-G and the SD-G were clearly reflected in the actigraphic analysis, as well as the improvement associated to the normalised production and the circadian regulation of melatonin secretion after the therapeutic administration of this indolamine. In the case of the second phase of the project (BT-G and AT-G), sleep difficulties identified by actigraphy will be furtherly confirmed (last phase of the project), as it would be expected, with the use of a definitive diagnostic tool (gold standard) like polysomnography (PSG). In contrast to the PSG, actigraphy has several advantages. It provides non invasive sleep records and reliable measurements<sup>20</sup> with an ease of use that make it a feasible instrument for the screening of sleep disorders in children in general, and in paediatric patients with ADHD in particular. **b) Sleep difficulties in patients with ADHD. Role of melatonin and the influence of psychostimulant medication:** At present, sleep induction is the most accepted property of melatonin, and together with its excellent safety profile, allow us to consider it as a therapeutic alternative specially interesting in the case of paediatric populations<sup>21</sup>. The study conducted throughout the first phase of the project (C-G and SD-G) showed the utility of melatonin administration in intrinsic sleep disorders caused by circadian rhythm disturbances, low melatonin production or phase maladjustment. Within paediatric populations, a relevant group of candidates for melatonin therapy is composed by children with ADHD<sup>22</sup>. The findings of different studies have suggested that diurnal and nocturnal melatonin productions are really increased in children with ADHD. Therefore, the cause of an insufficient action of melatonin in these children might be a rise of its catabolism<sup>23-25</sup>. On the one hand, the increase of melatonin production would be caused by decreased concentrations of the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA), which would act as a circadian secretion regulator<sup>26-28</sup>. On the other hand, it would be produced by a rise of diurnal extrapineal secretion<sup>29</sup>. However, the investigation conducted by Molina-Carballo et al.<sup>23</sup> reveals the presence of similar plasma concentrations of melatonin between ADHD patients and healthy children. This finding does not appear to be consistent with the hypothesis of an increased production. As we may note, the question in relation to the physiopathology of sleep disorders in patients with ADHD does not have a conclusive answer yet. Thus, more investigations in this regard are required. In relation to psychostimulant medication, MPH causes a reduction of serum serotonin (5-HT) concentrations in the evening and of diurnal melatonin levels, as it has been reported by Cubero-Millán et al.<sup>24</sup>. Likewise, MPH leads to an increase of nocturnal melatonin concentrations together with a decreased urinary excretion of aMT6s. This circumstance suggests that psychostimulant medication has an influence on melatonin catabolism by promoting an alternative route of metabolism. **c) Therapeutic effects of melatonin on sleep problems of ADHD patients:** In the case of children with ADHD, clinical trials reveal the property of melatonin to significantly reduce the sleep latency and prolong the actual sleep duration<sup>30</sup>. When it is administered jointly with MPH, melatonin is able to improve the sleep disturbances caused by psychostimulant medication<sup>31,32</sup>. Some examples are the comparisons between the BT-G and the AT-G in relation to the actigraphic results. As we can observe, the mean values of actigraphic parameters barely changed after 1 month of treatment with melatonin + MPH, except in the case of *the actual sleep time*, which was significantly longer in the AT-G. The comparative analysis was corroborated by a neural network model, which demonstrated the similarity of both sleep patterns and classified them as

the same category after operating with different sized networks (5 and 10 neurons). After 1 month of melatonin administration, the tolerability was adequate in all patients and no severe side effects were reported. Other possible benefit of combining melatonin and MPH is that the first one appears to act as a neuroprotective agent by avoiding the toxic effects induced by psychostimulants on brain metabolism<sup>33,34</sup>. Psychostimulant agents promote the production of free radicals and the transcription of the enzyme nitric oxide synthase (NOS)<sup>35,36</sup>. Some examples are the continuous investigations conducted by our research group in relation to the neuroprotective and antioxidant benefits obtained with the use of melatonin in children<sup>37-41</sup>. **d) Considerations regarding the fatty acid profile in our group of ADHD patients:** Despite numerous evidences provided by literature<sup>42</sup> and in spite of being one of the most studied possible alternative treatments for ADHD<sup>43</sup>, therapeutic administration of  $\omega$ -3 fatty acids to children with ADHD is a controversial aspect of the nutritional and therapeutic recommendations for these patients. In our work we tested a combination of DHA/EPA in which we have some experience on account of its tolerability and its relative low dose. We considered beforehand that this formulation might be useful for ADHD patients. Obviously, the definitive estimation in relation to the possible beneficial effects will be reached in the future, when the project is finished and we have the possibility to evaluate the complete patient cohort after 2-year follow-up period, recruit new patients and to modify the dose throughout the study. This is the reason why we firmly believe that obtaining preliminary data provides an initial reference regarding clinical effects (beneficial), tolerability (excellent) and possible serum changes of the different fatty acids<sup>44</sup>. The proportions used in this investigation (70 mg of EPA and 250 mg of DHA) are in line with the recommended  $\omega$ -3 daily intake in paediatric populations<sup>45,46</sup>. Nevertheless, the current blood  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 ratio in western population is around 12/1 or even higher, far from the values (4/1 or 2/1) recommended by the FAO/WHO<sup>47</sup>, with the consequent risk of atherosclerosis and neuroinflammation. Due to this reason,  $\omega$ -3 long-chain polyunsaturated fatty acid ( $\omega$ -3 LC-PUFA) intake is advised by a large number of authors and international agencies in order to ensure a proper brain development and optimal cognitive and visual functions. A good example are the clinical studies conducted in the last years, which are focused on the impact of  $\omega$ -3 LC-PUFAs supplementation on cognitive function and behaviour of healthy children<sup>48-55</sup>. However, it should be considered that overall results depend, to a large extent, on the combinations of LC-PUFAs and the relative concentration of each one of them<sup>56</sup>. Whereas positive results using different quantitative and qualitative combinations of  $\omega$ -3 fatty acids were reported in healthy children<sup>54,55</sup>, a combination of EPA+ DHA ( $\omega$ -3) and/or gamma-linolenic acid (GLA,  $\omega$ -6) in decreasing quantities might be the most appropriate one in ADHD patients. This information was reported in the studies conducted by Richardson, Sinn and Johnson<sup>57</sup>, the clinical trials by Gustafsson<sup>58</sup>, Huss<sup>59</sup>, Manor et al.<sup>60</sup> or the metaanalysis by Bloch and Qawasmi<sup>61</sup>. In our study, it was observed a slight but not statistically significant decrease of  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 index. This finding invites us to think about possible changes in the administered dose. As a matter of fact, the proportions of EPA/DHA have been modified throughout the subsequent phase of the project in order to improve the aforementioned protective functions against disease<sup>44</sup>. In addition, it should be considered that the initial monitoring took place only 1 month after treatment. For the time being, tolerability was excellent in our study. No severe side effects were reported and no patients were withdrawn from the study due to safety problems. In this phase of our investigation, proportions of EPA and DHA were different (250 mg DHA, 70 mg EPA), so comparisons must be necessarily relative<sup>44</sup>. Nevertheless, we found benefits for ADHD symptoms, school performance and sleep efficiency<sup>44</sup>. Throughout the further follow-up, we expect to obtain more information in relation to dose adjustment, proportions of  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 fatty acids, tolerability as well as medium and long-term therapeutic effects<sup>62</sup>.

**Conclusions.** a) Sleep disorders have a considerable prevalence in childhood, particularly in children with ADHD. Taking this reason into consideration, they should be

investigated in each patient referred to the Unit with the suspicion of ADHD. b) Actigraphy represents a reliable and pragmatic instrument in order to carry out an initial screening of sleep problems in paediatric populations. c) Melatonin is an innocuous and effective therapeutic resource in patients who show sleep disorders associated to disturbances of melatonin production rhythm. d) In children with ADHD and sleep disorders, whether primary sleep disorder or secondary ones to the effect of psychostimulant medication (methylphenidate/MPH), melatonin has been demonstrated to be equally effective. e)  $\omega$ -3 fatty acids might represent an adjuvant therapy in ADHD and enhance the effects of MPH and melatonin. In any case, by testing different combinations of  $\omega$ -3 fatty acids throughout a medium and long-term follow-up of these patients (last phase of the project), is expected to provide more evidences in relation to the preliminary results obtained in this experience.

**Keywords:** Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD); sleep disorders; actigraphy; melatonin; methylphenidate; omega-3 fatty acids.





## CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Trastorno por Déficit de Atención y/o Hiperactividad (TDAH).

#### 1.1.1. Aproximación al problema y nociones conceptuales actuales.

El trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuropsicobiológico más frecuente en la edad pediátrica<sup>63-65</sup>. Es un trastorno del neurodesarrollo<sup>66</sup> cuyas características principales incluyen inatención, hiperactividad e impulsividad<sup>23</sup>. Estos síntomas tienen lugar antes de los 12 años de edad y se presentan de forma persistente y atípica para el nivel de desarrollo del paciente, llegando a interferir con su actividad diaria<sup>65</sup>.

Aunque los estudios de neuroimagen apuntan a una base neurobiológica de este trastorno, los mecanismos fisiopatológicos del TDAH y el proceso específico que da lugar a un desarrollo cerebral atípico continúan siendo parcialmente desconocidos<sup>67</sup>. Lo que sí parece estar claro es que obedece a un origen multifactorial<sup>68</sup> en el que se imbrican condicionantes genéticos y ambientales cuya acción conjunta origina una alteración de las funciones ejecutivas<sup>69,70</sup>. Dichas funciones implican las capacidades cognitivas para atender a un estímulo, planificar y organizar una acción, reflexionar sobre las posibles consecuencias de las diferentes acciones y, en base a ello, elegir la más idónea rechazando la primera respuesta automática<sup>65</sup>. De esta forma, la variedad de procesos cognitivos y metacognitivos que pueden encontrarse alterados en los pacientes con TDAH incluyen: la memoria de trabajo, la inhibición motora, cognitiva y emocional, la atención selectiva y sostenida, la fluidez verbal, la planificación, la flexibilidad cognitiva y el control de las interferencias<sup>71</sup>.

Si bien es cierto que la denominación “trastorno por déficit de atención e hiperactividad” es universalmente aceptada, posiblemente no sea la más acertada e induzca a errores conceptuales, ya que no se trata tanto de un “déficit de atención” como de una “atención imperfecta”. Muchos de los niños que lo padecen pueden hiperconcentrarse o ser tremendamente creativos, además de que la hiperactividad puede no estar presente y algunos escolares son de carácter tranquilo<sup>72</sup>.

En este sentido, resulta oportuno añadir la definición de Artigas-Pallarés<sup>73</sup>: “bajo el concepto de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se pretende agrupar un conjunto de disfunciones cognitivas que da lugar a un agregado de conductas consensuadas por expertos como problema de atención y problema de hiperactividad-impulsividad. El TDAH, al igual que el resto de trastornos del neurodesarrollo, es un constructo consensuado que pretende delimitar un patrón cognitivo-conductual heterogéneo pero identificable, al que se le supone una identidad genética y neurofuncional”.

La importancia de este trastorno radica en su alta prevalencia, su cronicidad (y secundariamente alta influencia en la adolescencia y la edad adulta), su elevada comorbilidad y su gran impacto en las esferas familiar, social y escolar del paciente<sup>74-76</sup>. Su tratamiento es multidisciplinar e individualizado para cada paciente y cada familia, y se sirve del abordaje farmacológico y del apoyo psicosocial. Es en esta área donde el pediatra ocupa una posición privilegiada para poder actuar sobre este cuadro<sup>77</sup>.

#### 1.1.2. Antecedentes históricos.

El médico H. Hoffman<sup>78</sup> es señalado por algunos como el primer autor que describe claramente a un niño con déficit atencional e hiperactividad a mediados del siglo XIX en su obra conocida como *Der Struwwelpeter* (1845) (**Figura 1.1**).

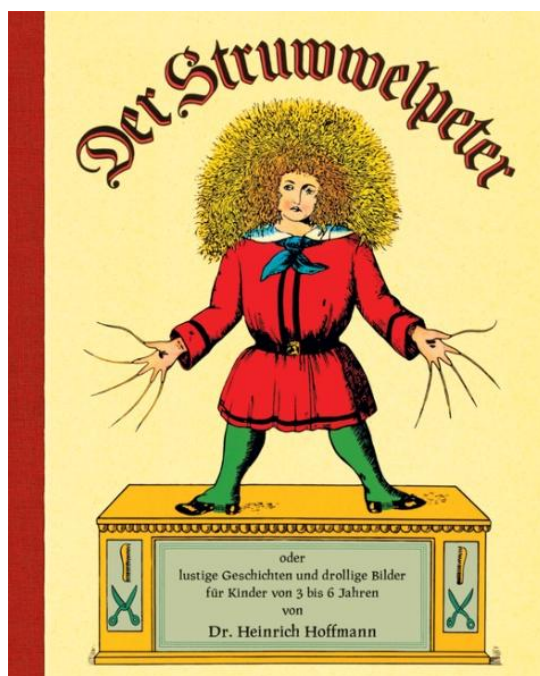
En 1897, Bourneville<sup>79</sup> los señala como “niños inestables” caracterizados por una inquietud exagerada a la que añade un leve retraso mental.

Los primeros autores que dan nombre como tal a la “hiperactividad” son los médicos George Still (1902) y Alfred Tredgold (1908). Still<sup>80</sup> describe y agrupa de forma precisa la semiología clínica de esta patología y propone un “defecto patológico en el control moral” como causante del trastorno. Tredgold<sup>81</sup>, por su parte, los califica como deficientes mentales a causa de una anoxia en el nacimiento capaz de producir daños en el área cerebral encargada del control moral.

Tras estas descripciones clínicas, diferentes teorías etiológicas se suceden hasta mediados del siglo XX. En 1931, Schilder<sup>82</sup> vuelve a incidir sobre la naturaleza orgánica de esta patología cuando refiere la presencia de “hipercinesia” en aquellos pacientes con antecedentes de sufrimiento perinatal. Kahn y Cohen<sup>83</sup> proponen el término “Síndrome de Impulsividad Orgánica” en 1934 para explicar una posible disfunción troncoencefálica como causante de la labilidad psíquica de estos pacientes. Tres años más tarde, Bradley<sup>84</sup> descubre de forma casual el efecto terapéutico de las anfetaminas en estos pacientes.

En 1966, Clements y Peters<sup>85</sup> retoman el concepto de “Disfunción Cerebral Mínima”, ideado con anterioridad en 1947 por los autores Strauss y Lehtinen<sup>86</sup>. Según ellos, el sistema nervioso central (SNC) podría ser el causante de los síntomas de hiperactividad y dispersión atencional, sumados a otros trastornos del aprendizaje y problemas motores leves. En 1968, una definición del concepto de hiperactividad como “Reacción Hipercinética de la Infancia” es incorporada a la nomenclatura diagnóstica oficial en la segunda edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-II)<sup>87</sup>.

Sin embargo, a principios de los años 70, la falta de evidencias ocasiona la concepción del trastorno desde un punto de vista más funcional, como un síndrome de origen comportamental, además de focalizar la atención investigadora en posibles factores de riesgo relacionados<sup>88-91</sup>.



**Figura 1.1.** Imagen de la portada del libro *Der Struwwelpeter*, obra de H. Hoffmann<sup>78</sup>.

Es de resaltar a este respecto la aportación realizada por Douglas<sup>92</sup>, quien hace alusión al aspecto cognitivo y asume que la deficiencia encontrada en estos niños hiperactivos podría ser debida a su incapacidad para mantener la atención y controlar su impulsividad más que a su excesiva inquietud motriz. Esta idea es la que más se aproxima a la conceptualización del trastorno recogida en el DSM-III<sup>93</sup> en 1980 como “déficit de atención con o sin hiperactividad”.

Durante la década de los 80, sin embargo, la discusión acerca de la preponderancia de unos síntomas sobre otros continúa y la presencia de subtipos de “déficit de atención” en base a la ausencia o no de hiperactividad se convierte en un tema controvertido<sup>94</sup>. Es por ello que la tercera edición revisada del DSM (DSM-III-R)<sup>95</sup> de 1987 agrupa todos los síntomas en un único subtipo: “trastorno por déficit de atención con hiperactividad”.

Finalmente, desde la década de los 90 y hasta ahora, uno de los términos fisiopatológicos que más se ha asociado al TDAH ha sido el de “funciones ejecutivas”, gracias a teorías como las que expondremos posteriormente<sup>69, 96-98</sup>.

### **1.1.3. Prevalencia.**

Es difícil conocer con exactitud la prevalencia del trastorno, la cual varía ampliamente si consultamos las estadísticas de los diferentes países. Esto es debido a varios factores como el tipo de clasificación utilizada, los métodos de evaluación diagnóstica, la fuente de información (padres, maestros, cuidadores), el tipo de muestra y las características socioculturales de la misma<sup>99</sup>. Además no se ha establecido un límite claro entre personalidad y patología en las manifestaciones externas de los sujetos con TDAH, lo que puede sobreestimar estas cifras<sup>100</sup>.

La prevalencia estimada de TDAH a nivel mundial en niños y adolescentes oscila entre el 3 y el 8%. Thomas et al.<sup>101</sup>, tras consultar 175 estudios sobre prevalencia, refieren en su meta-análisis una cifra promedio del 7,2%, reportando prevalencias más bajas cuando la clasificación utilizada por los estudios fue DSM-III-R en comparación a cuando los criterios empleados fueron los del DSM-IV o DSM-III. Otros metaanálisis comunican cifras menores, de alrededor del 5,3%<sup>102</sup> o, incluso, del 3,4% en el estudio publicado por Polanczyk et al.<sup>103</sup> en 2015, si bien la búsqueda en este último se centra en estudios acerca de la prevalencia de trastornos mentales en su globalidad, lo que puede infraestimar la medición realizada.

En Estados Unidos la prevalencia estimada en niños y adolescentes oscila entre el 7 y el 8%<sup>104,105</sup>. Por grupos de edad específicos, estas cifras varían entre el 6,6%<sup>104,105</sup> y el 11,7%<sup>106</sup> en niños entre 4 y 10 años, y entre el 9,7%<sup>106</sup> y el 11,2%<sup>104,105</sup> en adolescentes de 11 a 14 años de edad. En Europa los estudios epidemiológicos revelan unas cifras que rondan el 3%<sup>107,108</sup>. Concretamente en España, afecta al 5-7% de la población escolar<sup>109-111</sup>.

Si diferenciamos por edad, la prevalencia es generalmente más baja en edad preescolar. Se confirman cifras cercanas al 2% en niños de 4 años en población noruega<sup>112</sup>, y de 5 a 6 años en Inglaterra<sup>113</sup>. En España el estudio de Ezpeleta et al.<sup>114</sup> realizado en preescolares de 3 años arroja unas cifras del 3,7%. Por su parte, un reciente estudio representado en población catalana de 3 a 6 años informa de una prevalencia del 5,4%<sup>99</sup>.

Según sexos, se describe una tendencia a prevalencias mayores en varones. Varios estudios confirman que los chicos en edad preescolar reúnen los criterios diagnósticos de TDAH con una frecuencia 1,6 a 1,8 veces mayor que las chicas<sup>112,114-116</sup>. Además, se ha llegado a concluir que los varones manifiestan síntomas más severos, posiblemente debido a menores velocidades de procesamiento en las tareas de inhibición y memoria de trabajo<sup>117</sup>. En España los resultados obtenidos en este sentido no son concluyentes, ya que si bien hay estudios que informan de una prevalencia de 2 a 10 veces más alta en varones<sup>111,118</sup>, también hay análisis en los que no se haya una diferencia estadísticamente significativa<sup>119</sup>. Sí se sugiere que en varones podría predominar la hiperactividad, así como en las mujeres el déficit atencional<sup>100</sup>.

Finalizamos este apartado añadiendo que, aunque el TDAH es tradicionalmente un trastorno considerado propio de la infancia y adolescencia, persiste en la edad adulta en hasta el 40-70% de los casos<sup>65,120</sup>, calculándose una prevalencia en este periodo de la vida que ronda el 4%<sup>121,122</sup>.

### 1.1.4. Etiología.

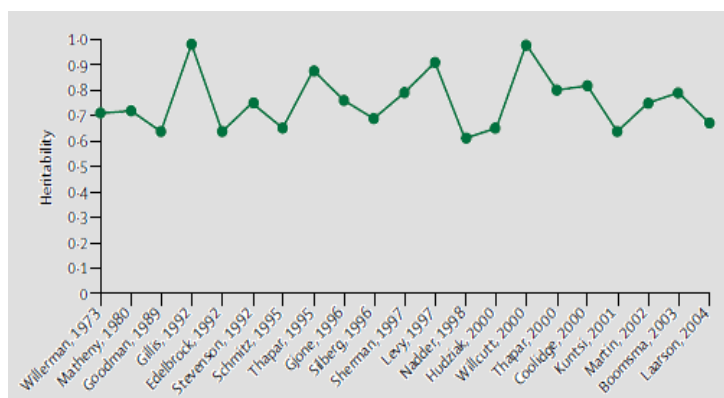
#### 1.1.4.1. Factores genéticos.

##### ❖ *Genética molecular:*

Durante décadas diversos estudios muestran la transmisión familiar del TDAH, entre los que resaltan los realizados por Faraone et al.<sup>123-126</sup> en gemelos, y los estudios de adopción de Sprich et al.<sup>127</sup>. Estos datos estiman una heredabilidad de 0,76<sup>125</sup>, más elevada que la relacionada con la esquizofrenia (0,75) y ligeramente inferior a la de la talla familiar (0,95)<sup>71</sup>. La heredabilidad reportada por los diferentes estudios ha permanecido estable desde 1973 hasta 2004, a pesar de los cambios introducidos en los métodos diagnósticos<sup>75</sup> (**Figura 1.2**).

La transmisión familiar muestra distinta penetrancia en relación al sexo según varios estudios, ya que los hermanos de mujeres diagnosticadas de TDAH exhiben generalmente más síntomas que en el caso de los pacientes varones<sup>128,129</sup>.

Para explicar genéticamente esta patología algún estudio ha señalado un patrón monogénico, como la asociación con carácter autosómico dominante ligado al cromosoma 20, según Shekim et al.<sup>130</sup> en 1990. Sin embargo, los estudios de segregación familiar más recientes apuntan a un modelo poligénico de susceptibilidad a la enfermedad<sup>131-134</sup>.



**Figura 1.2.** Heredabilidad del TDAH según los diversos estudios<sup>75</sup>.

Los estudios genéticos moleculares son llevados a cabo a través de dos métodos diferentes:

- *GLWS*, o lo que sería traducido al español como “estudio de vínculos en el genoma completo”. En ellos se examinan marcadores ácidos del ADN con el fin de determinar si determinadas regiones cromosómicas son compartidas más a menudo de lo esperado entre los miembros de las familias afectadas por el TDAH<sup>125</sup>. Este tipo de estudios ha sido conducido por tres grupos:

- El realizado en individuos americanos, donde se identifican las regiones 5p12, 10q26, 12q23 y 16p13, ésta última relacionada previamente con autismo<sup>135, 136</sup>.

- El análisis llevado a cabo en pacientes holandeses, en el que se señalan las regiones 15q15 (también relacionada con autismo), 7p13 y 9q33<sup>137</sup>.

- Y las familias estudiadas en Colombia, en las que se implican las regiones 8q12, 11q23, 4q13, 17p11, 12q23 y 8p23<sup>138</sup>.

A excepción de la región 17p11, el resto de las partes identificadas del genoma no se superpone<sup>125</sup>. La ausencia de resultados repetidos para el TDAH a través de los estudios señala que la existencia de genes con efectos razonablemente amplios es improbable, por lo que se necesitan investigaciones que aumenten el poder de detección de los estudios de vinculación para aquellos genes con efectos más moderados<sup>75</sup>.

- A diferencia de la escasez de los *GWLS*, los *GWAS* o “estudios de asociación en el genoma completo” en su traducción al español, se han convertido en el método más preponderante y han revelado numerosos genes candidatos<sup>132,139-150</sup>. En ellos los investigadores escogen genes biológicamente relevantes, basándose en estudios neurobiológicos o consideraciones teóricas, y estudian su susceptibilidad para el TDAH por medio de estudios caso-control (pacientes con TDAH y sujetos sanos) o diseños basados en familias (estudio de alelos transmitidos por los padres frente a los que ellos no transmiten)<sup>125</sup>. Los genes identificados por este método se pueden agrupar, principalmente, en genes del sistema catecolaminérgico (dopaminérgico), noradrenérgico, serotoninérgico y otros genes candidatos, según la clasificación de Faraone et al.<sup>125</sup>.

#### a) *Sistema catecolaminérgico:*

El estudio de la genética molecular se inicia focalizando la atención sobre posibles genes candidatos dentro del sistema de la dopamina (DA), neurotransmisor pequeño y de corta acción perteneciente a la familia de las catecolaminas.

- **Receptor  $D_4$  de la dopamina ( $DRD_4$ ):** tanto la dopamina (DA) como la noradrenalina (NA) son potentes agonistas del receptor  $DRD_4$  (cromosoma 11p15.5)<sup>151</sup>, prevalente en las conexiones neuronales frontal-subcortical, implicadas en la fisiopatología del TDAH<sup>123</sup>. Los investigadores han focalizado su atención en un poliformismo de repetición en tándem de 48 pares de bases (bp) en el exón III de  $DRD_4$ . Aunque el número de repeticiones es variable (VNTR), los estudios *in vitro* demuestran que la variante de 7 repeticiones ( $DRD4-IIIe-7r$ ) produce una disminución de la respuesta a la dopamina<sup>152-154</sup>. En metaanálisis examinados por Faraone et al.<sup>155</sup> sobre la relación entre  $DRD4$  y TDAH, basados en estudios caso-control y de familias, el polimorfismo  $7r$  muestra una asociación estadísticamente significativa. Estudios más recientes, llevados a cabo en Estados Unidos<sup>156</sup>, Reino Unido e Irlanda<sup>157</sup>, Brasil<sup>158</sup> y Méjico<sup>159</sup>, apoyan esta asociación. Las investigaciones sugieren que este polimorfismo guarda más relación con los síntomas de inatención<sup>160,161</sup>.

- **Receptor  $D_5$  de la dopamina ( $DRD_5$ ):** localizado en el cromosoma 4p16.1, es altamente específico de neuronas localizadas en el sistema límbico<sup>162</sup>, el hipocampo, los núcleos mamilares y preteales anteriores<sup>163</sup>. El polimorfismo más ampliamente estudiado de este receptor ha sido la repetición de un dinucleótido que mapea aproximadamente 18,5 kilobases (kb) en la región 5<sup>164</sup>. En un estudio realizado sobre 111 familias irlandesas<sup>165</sup>, se encuentra un exceso de transmisión de un alelo de 148 bp. Posteriormente otros autores apoyan esta relación, tanto estudios sobre familias como caso-control<sup>166-170</sup>. Hawi et al.<sup>164</sup> también hallan una asociación estadísticamente significativa entre TDAH y polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) en la región intraducible 3'. Un interesante y reciente estudio realizado en población asiática refiere diferentes frecuencias de las variantes genotípicas según la edad de comienzo del trastorno, con lo que sugiere que los distintos polimorfismos encontrados del  $DRD_5$  pueden influenciar la edad de comienzo del TDAH<sup>171</sup>.

- **Gen transportador de la dopamina ( $DAT_1/SLC_6A_3$ ):** existen varias razones por las que el gen transportador de la dopamina ( $DAT_1/SLC_6A_3$ ) es considerado un candidato apropiado para el TDAH. La medicación estimulante, de primera línea en el tratamiento del TDAH, tiene, entre sus mecanismos de acción, el bloqueo de este transportador<sup>172</sup>. Experimentos realizados en ratones a los que se elimina la función del gen  $SLC_6A_3$  muestran la aparición de rasgos

sugerentes de TDAH, como hiperactividad y déficit de respuestas inhibitorias, y la reducción de dicha hiperactividad tras el tratamiento con estimulantes<sup>173,174</sup>. Mediante estudios de asociación basados en familias, Cook et al.<sup>175</sup> informan de la asociación del TDAH con un polimorfismo VNTR localizado en la región 3' intraducible del gen *SLC6A3*. La repetición del alelo es de hasta 10. Sin embargo, la evidencia de esta asociación es discutible, ya que algunos metaanálisis la niegan<sup>168,176,177</sup> mientras otros sólo ofrecen una asociación débil<sup>125,178,179</sup>. La heterogeneidad a través de los conjuntos de datos incluidos en los metaanálisis sugiere varias razones a estas diferencias en las fuerzas de asociación reportadas por los diferentes estudios<sup>176,178</sup>: errores en el sistema de genotipado<sup>180</sup>; edad de la muestra, ya que la asociación encontrada en adultos es con la repetición del alelo en 9 ocasiones, lo que sugiere que los efectos de *DAT1* pueden diferir según la edad de desarrollo, y se le supone un papel más relacionado con la modulación que con la etiología del trastorno<sup>181</sup>; la interacción del polimorfismo de *DAT1* con el ambiente prenatal, como el consumo materno de tabaco<sup>182-184</sup> y alcohol<sup>185</sup>; y la asociación de dos o más haplotipos de *DAT1* con el TDAH, lo que indica la implicación de más de una variante genética<sup>185-187</sup>. Finalmente se halla evidencia de que la asociación con variantes genéticas de *DAT1* puede ser específica para un subgrupo de casos con TDAH sin comorbilidad<sup>188</sup>. Estudios que apoyan este hallazgo implican también a la región terminal 5', próxima o perteneciente a la región promotora del gen<sup>187,189-191</sup>.

- **Receptor de la taquicinina 1 (*TACR1*):** también llamado *NK1R*, es el receptor de la neuroquinina (sustancia P) en el córtex prefrontal. Experimentos en ratones carentes de este gen muestran reducción del flujo de dopamina en el córtex prefrontal y falta de respuesta de la dopamina estriatal a la medicación estimulante<sup>192,193</sup>. Un estudio de casos-control evidencia que 4 SNPs del gen *TACR1* relacionados previamente con alcoholismo y trastorno bipolar, guardan también asociación con el TDAH<sup>192</sup>.

- **Dopamina beta-hidroxilasa (*DBH*):** es la principal enzima responsable de la conversión de DA a NA<sup>125</sup>. La asociación apoyada principalmente por los estudios es con un polimorfismo del lugar de restricción *TaqI* en el intrón 5'<sup>165,194,195</sup>. Posteriormente, se reporta otro polimorfismo de repetición del dinucleótido guanina-timina de 4,5 kb por encima del lugar de comienzo de la transcripción<sup>196,197</sup>, aunque estudios posteriores no hallan evidencia significativa para esta última variante<sup>198,199</sup>. En este sentido merece la pena mencionar un estudio de transmisión familiar<sup>200</sup>, publicado en 2015, que evidencia una asociación estadísticamente significativa entre TDAH y un SNP (variante alélica *rs129882*) de la región intraducible 3'. Esta variante se relaciona con una reducida expresión del gen *in vitro*, lo que sería consistente con una disminución de la conversión de DA a NA y, secundariamente, un estado hipoadrenérgico en los pacientes con TDAH.

- **Catecol-O-metil transferasa (*COMT*):** enzima que cataliza un paso principal en la degradación de las catecolaminas, lo que la convierte en el principal mecanismo para aclarar los niveles de DA en el córtex prefrontal<sup>201</sup>. *COMTVal158Met* es un SNP dentro del gen que codifica la enzima. La sustitución de metionina por valina influye en la actividad de la enzima, catabolizando la DA cuatro veces más rápido<sup>201</sup>. Varios metaanálisis muestran efectos pleiotrópicos de esta variante alélica en las funciones ejecutivas y en los procesamientos emocionales<sup>202-205</sup>, así como en la conducta antisocial desarrollada por algunos pacientes con TDAH<sup>206</sup>. Los transportadores de este polimorfismo muestran valores estadísticamente significativos de reducción en las respuestas de inhibición, de empatía hacia el temor sentido por los demás y de la capacidad de respuesta autonómica hacia estímulos adversos condicionados<sup>201</sup>.

- **Monoamino oxidasa A (*MAO-A*):** esta enzima regula los niveles de NA, DA y serotonina (5-HT) en el SNC. Estudios realizados en familias y de casos-control revelan una asociación estadísticamente significativa entre el TDAH y un polimorfismo de repetición en

tándem de 30 bp en la región promotora del gen<sup>206,207</sup>, si bien es cierto que otros autores no apoyan esta relación<sup>208</sup>.

**b) Sistema noradrenérgico:**

La NA es conocida por estar implicada en un amplio rango de funciones neuropsicológicas, como la atención visual, el inicio de la respuesta adaptativa, la atención sostenida, el aprendizaje y la memoria, las funciones ejecutivas y el estado general de alerta<sup>209-213</sup>.

La homeostasis de los neurotransmisores DA y NA en las áreas prefrontales es modulada por recaptación en la neurona presináptica por medio del transportador *NET*. Este transportador no sólo media la recaptación de NA (su principal sustrato), sino también de DA, por lo que desempeña un importante efecto en la actividad cerebral prefrontal<sup>214</sup>. La diana del tratamiento del TDAH es el equilibrio en los niveles de DA y NA. Mientras el metilfenidato y las anfetaminas incrementan la concentración sináptica de estos neurotransmisores por medio de la inhibición de los respectivos transportadores<sup>215</sup>, la atomoxetina bloquea la función transportadora a través de la unión a *NET*<sup>216-218</sup>.

El gen *NET* (*SLC6A2*) se asocia al cromosoma 16 (16q12.2) y consiste en 16 exones<sup>219</sup>, codificando para una proteína de 617 aminoácidos<sup>220</sup>. Hasta ahora, los resultados de los estudios acerca de las potenciales asociaciones entre los SNP del gen *NET* y el TDAH (o fenotipos relacionados) son controvertidos<sup>221-229</sup>. No obstante, tres principales SNP del gen *SLC6A2* podrían guardar relación con el TDAH: *rs3785157*, localizado en el intrón 8 del gen<sup>222, 229</sup>, *rs11568324*<sup>230</sup> y *rs28386840*<sup>226</sup>, que parece afectar el mecanismo de acción de la medicación estimulante al influenciar la expresión de la proteína transportadora<sup>231</sup>.

**c) Sistema serotoninérgico:**

En pacientes con TDAH se reporta un descenso en los niveles de serotonina (5-HT) en sangre<sup>232, 233</sup>, lo que influye en la inhibición comportamental y la aversión<sup>234, 235</sup>. Un análisis de asociación entre los genes candidatos de cada uno de los tres sistemas (DA, NA y 5-HT) y las puntuaciones cuantitativas en los síntomas de TDAH muestra asociación significativa entre la vía de la 5-HT y los síntomas de hiperactividad e impulsividad en estos pacientes<sup>236</sup>.

- **Transportador de serotonina (5-HTT, gen *SLC6A4*):** los cambios funcionales en *5-HTT* causan modificaciones en la expresión y/o función de la mayor parte de los receptores de 5-HT y afectan a la síntesis, aclaramiento y metabolismo de la serotonina<sup>237</sup>. Tres polimorfismos de *5-HTT* bien caracterizados son: un polimorfismo de inserción/delección en la región promotora (*5-HTTLPR*), del que se han descrito tres alelos<sup>178, 238-245</sup>; un polimorfismo VNTR en el intrón 2 (*Stin2 VNTR*), según reportan algunos estudios<sup>243,246,247</sup>, aunque otros desestiman esa asociación<sup>178,242,248,249</sup>; y el SNP *G689T* en la región intraducible 3<sup>249-255</sup>.

- **Receptor de serotonina 1B (5-HTR<sub>1B</sub>):** se evidencia significativa asociación genética del alelo *861G* del gen *HTR<sub>1B</sub>* en estudios basados en familias<sup>256, 257</sup> y meta-análisis<sup>178</sup>, especialmente con el subtipo inatento del TDAH<sup>258</sup>.

- **Receptor de serotonina 2A (5-HTR<sub>2A</sub>):** es el subtipo principal entre aquellos receptores serotoninérgicos acoplados a proteína G<sup>259</sup>. Dos polimorfismos en la región promotora del gen *5-HTR2A* (*His452Tyr*, *-1438G>A*) y una variación en la región de código silente (102T>C) han sido ampliamente estudiados en relación con el TDAH<sup>260-264</sup>. Sin embargo, los resultados de estos estudios son contradictorios, lo que puede ser debido a distribuciones alélicas diferentes entre las distintas poblaciones y a la heterogeneidad clínica de las muestras de TDAH genotipadas<sup>265</sup>.

- **Triptófano hidroxilasa 2 (TPH<sub>2</sub>):** el gen *TPH<sub>2</sub>* traduce una enzima limitante para la biosíntesis de 5-HT, y sus polimorfismos han sido asociados con agresión e impulsividad<sup>266</sup>. 9



estudios diferentes han examinado la asociación de variantes de *TPH2* con TDAH<sup>185,267-274</sup>. Metaanálisis de dos SNPs en el intrón 5 del gen *TPH2* (*rs1843809* y *rs1386493*) indican una asociación estadísticamente significativa con el TDAH en la infancia<sup>178</sup>.

**d) Otros genes candidatos:**

- **Subunidad alfa-4 del receptor nicotínico de acetilcolina (*CHRNA4*):** los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) son canales iónicos compuestos de 5 subunidades, una de las cuales es la subunidad alfa-4 (*CHRNA4*). SNPs en los exones 2 y 5 han sido examinados en varios estudios en relación al TDAH<sup>275, 276</sup>.

- **Receptores de glutamato (NMDARs):** el glutamato (Glu) y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDARs) están implicados en la cognición humana y animal según diversos estudios. El gen *GRIN2A*, localizado en el cromosoma 6p13, codifica una subunidad del receptor NMDA. Un estudio de asociación familiar encuentra una relación estadísticamente significativa entre un SNP en el exón 5 y el TDAH<sup>277</sup>, mientras otro no evidencia esta asociación<sup>278</sup>.

- **Isoforma 25 de la proteína asociada a sinaptosoma (SNAP-25):** SNAP-25 está implicada en varios procesos, como el crecimiento axonal, la plasticidad sináptica y la liberación vesicular de neurotransmisores. En un estudio basado en familias se encuentran 4 polimorfismos del gen de SNAP-25 significativamente asociados con TDAH<sup>279</sup>. Un metaanálisis posterior encuentra relación sólo con uno de ellos (*rs3746544*)<sup>178</sup>.

- **Receptores de hormona tiroidea (TRs):** los receptores de hormonas tiroideas (TRs) desempeñan importantes funciones en el desarrollo estructural y funcional del cerebro inmaduro, que incluyen la maduración neuronal, la migración y sinaptogénesis, así como la maduración y proliferación glial<sup>280</sup>. El TR dispone de dos isoformas: TR $\alpha$  y TR $\beta$ , diferentemente localizadas a nivel del SNC. La primera se encuentra ampliamente distribuida en el cerebro, mientras que la segunda tiene una distribución más restringida<sup>281-283</sup>. Tal distribución no parece ser casual, sino tener importantes contribuciones al establecimiento de conexiones neuronales maduras. La resistencia a la hormona tiroidea es un síndrome hereditario causado por la mutación del gen TR $\beta$ , que conduce a una pérdida o reducción de la capacidad de unión a la T<sub>3</sub> o de la capacidad de transcripción<sup>284,285</sup>. Un 60% de los pacientes con resistencia a la hormona tiroidea presentan un TDAH comórbido<sup>284,285</sup>, aunque la mayoría de ellos son heterocigotos. Estudios realizados en ratones muestran que aquellos deficientes en el gen TR $\beta$  presentan hiperactividad, alta actividad exploratoria y una reducida capacidad de adaptación en comparación con los que presentan alteración en el gen TR $\alpha$ <sup>286</sup>. En relación a los perfiles bioquímicos, aquellos ratones deficientes en TR $\beta$  muestran bajas tasas metabólicas de DA en los núcleos caudado y *accumbens*, y unos bajos niveles generales de 5-HT<sup>286-289</sup>. Además, la señalización de hormonas tiroideas está mediada por un mecanismo epigenético que implica a la enzima histona deacetilasa (HDAC)<sup>290-292</sup>. Parece que en los ratones que portan la mutación de TR $\beta$  la cantidad de histona acetilada disminuye y aumenta el número de HDAC de los tipos 2 y 3, predominantes a nivel cerebral<sup>286,293-295</sup>.

- **Polimorfismos del gen *SPOCK3*:** el gen humano *SPOCK3* se localiza en el cromosoma 4q32.3 y codifica para un proteoglicano heparán/condroitín sulfato, constituyente de la matriz extracelular<sup>296</sup>. De gran abundancia en el tejido neuronal adulto, los proteoglicanos desempeñan un papel esencial en las interconexiones neuronales<sup>297</sup> y en la plasticidad sináptica<sup>298,299</sup>. Polimorfismos del gen *SPOCK3* se asocian al TDAH en adultos<sup>300,301</sup>, concretamente dos SNPs (*rs7689440*, *rs897511*) reportados por un estudio de caso-control<sup>148</sup>.

- **Polimorfismos del gen de la proteína 4 ligada a los canales de potasio voltaje dependientes (*KCNIP4*):** localizado en el cromosoma 4p15.31, la proteína *KCNIP4* es responsable de la tasa de activación a nivel neuronal y de la sensibilidad de las conexiones sinápticas. También interviene en el neurodesarrollo y es conocida también como presenilina

(PS)<sup>302</sup>, por su implicación en el inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer<sup>303,304</sup>. Se revelan polimorfismos de KCNIP4 asociados con el TDAH en la edad adulta<sup>301</sup>. Las evidencias halladas en el caso del TDAH en edad infantil son menos robustas, aunque un SNP (*rs876477*) parece estar relacionado<sup>139,140,142</sup>.

- **Proteína 5 de unión aFK506 (FKBP<sub>5</sub>):** la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal se encuentra alterado en varios trastornos psiquiátricos. Concretamente, en el caso del TDAH, se han reportado bajos niveles de cortisol, al igual que ocurre en el trastorno de conducta, el trastorno oposicionista desafiante, el síndrome de estrés postraumático y la fatiga crónica<sup>305-307</sup>. Los niveles de cortisol son regulados a través de un sistema de feedback donde éste interactúa con receptores de glucocorticoides y mineralcorticoides en el cerebro, promoviendo un decrecimiento de la liberación de cortisol a través de la inhibición de la síntesis y liberación del factor liberador de corticotropina en el hipotálamo y la hormona adrenocorticotropa en la glándula pituitaria<sup>305,308</sup>. Mientras los receptores mineralcorticoides muestran una alta afinidad por el cortisol y parecen estar implicados principalmente en el feedback proactivo del ritmo circadiano y la actividad basal, los receptores de glucocorticoides tienen una baja afinidad por el mismo y parecen estar relacionados con un feedback negativo de la respuesta al estrés<sup>309</sup>. FKBP<sub>5</sub> es una importante reguladora de la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides<sup>310,311</sup>. Cuando FKBP<sub>5</sub> se une a ellos, la afinidad por el cortisol decrece resultando en una resistencia de los receptores de glucocorticoides y un aumento de los niveles de cortisol<sup>312</sup>. Tanto una hipoactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal como unos altos niveles de estrés percibido son característicos del TDAH<sup>313</sup>. Se hipotetiza que una sensibilidad incrementada de los receptores de glucocorticoides y, secundariamente, unos bajos niveles de cortisol, pueden estar en relación con el TDAH y asociarse a polimorfismos de FKBP<sub>5</sub><sup>307,314</sup>. Un estudio publicado en 2015 basado en caso-control<sup>315</sup> es el primero enfocado hacia SNPs en FKBP<sub>5</sub> y su relación con el TDAH y los niveles de cortisol. De cinco polimorfismos estudiados, tres demuestran asociación con el TDAH: *rs7748266*, *rs9394309* y *rs9470080*. Éste último (*rs9470080*) guarda relación estadísticamente significativa con bajos niveles de cortisol diurnos. Aunque este hallazgo no signifique que los polimorfismos de FKBP<sub>5</sub> desempeñen un papel decisivo en el desarrollo de TDAH, puede constituir uno de los mecanismos subyacentes a la disregulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en este trastorno.

- **Receptor del neuropéptido S (NPSR<sub>1</sub>):** el NPS es un neurotransmisor del SNC que media mecanismos relacionados con la agitación, la actividad y la ansiedad, tanto en animales como en humanos<sup>316,317</sup>. NPS actúa a través de un receptor, NPSR<sub>1</sub>, acoplado a proteína G, cuyo gen se halla en el locus 7p14.3. El gen transporta un polimorfismo A/T (*rs324981*) que codifica para el intercambio del aminoácido asparragina por isoleucina en la posición 107 (Asn<sup>107</sup>Ile). El NPS alcanza una potencia de acción hasta 10 veces mayor cuando el receptor es codificado por el alelo T (<sup>107</sup>Ile) en comparación a cuando es codificado por el alelo A, conduciendo a una señal de transducción celular más efectiva<sup>318</sup>. Así, el alelo T del NPSR<sub>1</sub> se asociaría a mayores niveles de agitación interna<sup>316</sup>, respuestas más intensas a estímulos aversivos<sup>319-322</sup> y trastornos de pánico<sup>316,323,324</sup>. Los transportadores del alelo T muestran puntuaciones más altas para los síntomas asociados a TDAH y comportamientos más impulsivos ante los eventos estresantes de la vida diaria<sup>325,326</sup>.

- **Polimorfismos del gen de la latrofilina 3 (LPHN<sub>3</sub>):** las latrofilinas están relacionadas con receptores acoplados a proteína-G. Estos receptores regulan la exocitosis de neurotransmisores, especialmente en el caso de la NA<sup>327-330</sup>. LPHN<sub>3</sub> se expresa en regiones cerebrales claves para la atención y la actividad (amígdala, núcleo caudado, cerebelo y córtex cerebral)<sup>331</sup>. Sus variantes probablemente afectan al metabolismo de los circuitos neuronales implicados en el TDAH y están también implicadas en la respuesta a la medicación

estimulante<sup>331-334</sup>. Un estudio caso-control demuestra la relación estadísticamente significativa entre el polimorfismo A/G *rs651665* y el fenotipo TDAH<sup>335</sup>.

- **Transportador del ácido gamma-amino-butírico (GABA):** el GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio, ampliamente distribuido en el SNC. Ya que el TDAH es un trastorno de “desinhibición”, es concebible que el GABA esté implicado en su fisiopatología como un neurotransmisor más junto a la DA, NA y 5-HT<sup>336-338</sup>. La transmisión de GABA es regulada mediante la recaptación del GABA liberado en la hendidura sináptica por medio de sus transportadores. De ellos se han identificado cuatro tipos, entre los cuales GAT<sub>1</sub> es el que muestra mayor afinidad por GABA<sup>339</sup>. Se localiza principalmente en neuronas y astrocitos del córtex cerebral<sup>340, 341</sup>. Hasta ahora disponemos de experimentos realizados en ratones en los que se demuestra que aquellos carentes de GAT<sub>1</sub> muestran hiperactividad e hipercinesia en comparación con los ratones control<sup>342, 343</sup>.

- **Cadherina 13 (CDH<sub>13</sub>):** perteneciente a la superfamilia de las cadherinas, moléculas de adhesión celular calcio-dependientes implicadas en el establecimiento de sinapsis neuronales de gran importancia en el desarrollo cerebral y la plasticidad neuronal<sup>344</sup>. La CDH<sub>13</sub>, también conocida como T-cadherina o H-cadherina, es un miembro atípico de esta superfamilia relacionado con diversos trastornos del neurodesarrollo, entre ellos, el TDAH y diversas condiciones comórbidas asociadas como el abuso de alcohol y drogas<sup>139,142, 345-356</sup>. El mecanismo por el que la disfunción de CDH<sub>13</sub> contribuye a la patogénesis de condiciones neuropsiquiátricas permanece, sin embargo, desconocida, aunque parece asociarse a su implicación en la migración neuronal y el desarrollo axonal, así como en el establecimiento de contactos sinápticos específicos<sup>345</sup>. Un experimento realizado en ratones<sup>357</sup> demuestra que CDH<sub>13</sub> se localiza en el compartimento presináptico de las sinapsis gabérgicas hipocampales y protege el balance excitación-inhibición de las neuronas piramidales de esta región. Los ratones carentes de CDH<sub>13</sub> muestran alteraciones del comportamiento asociadas con la sintomatología del TDAH, consistentes en déficits de memoria y aprendizaje, así como hiperactividad locomotora.

- **Polimorfismos del gen de la enzima óxido nítrico sintasa-I (NOS-I):** NOS-I es la única fuente para el neurotransmisor gaseoso óxido nítrico en el cerebro, implicado en el aprendizaje, la memoria y el control emocional y conductual<sup>358</sup>. Se ha identificado una repetición altamente polimórfica en la región promotora del gen que codifica para la NOS-I, llamada *NOS1 ex1f-VNTR*. Este polimorfismo resulta en una expresión reducida del gen *in vitro* que supuestamente también ocurriría en los ganglios basales, pues es donde predomina esta forma del gen<sup>359-361</sup>. Varios estudios demuestran su implicación en el TDAH en edad adulta<sup>360, 362</sup>, concretamente en el subtipo hiperactivo/impulsivo<sup>362</sup>, aunque la asociación sólo ha resultado significativa en el sexo femenino.

Finalizamos este apartado añadiendo que, a pesar de la variabilidad genética hallada en el TDAH, los mecanismos genéticos definitivos aún no han sido identificados. Los genes candidatos mencionados, que son aquellos en los que se ha demostrado una mayor evidencia de asociación, suponen menos del 5% de la varianza genética hallada en el TDAH<sup>363</sup>.

#### ❖ **Genética conductual:**

##### **a) Estudios en gemelos:**

El alcance para el que gemelos idénticos (monocigóticos) muestran mayor concordancia para el TDAH que los gemelos dicigóticos (55% de concordancia frente a 33%, respectivamente), puede servir para estudiar la “heredabilidad”. Ésta se considera como el grado en el que la variabilidad de este trastorno en la población puede ser debida a los genes<sup>125</sup>. La principal estimación de heredabilidad, alrededor del 76% según los diversos estudios, sitúa al TDAH entre los desórdenes psiquiátricos más heredables<sup>364-382</sup>.

**b) Estudios de adopciones:**

Si los genes contribuyen significativamente al riesgo de TDAH, los familiares biológicos de los niños con este trastorno habrían de tener mayor riesgo de padecerlo que los parientes adoptivos de los pacientes adoptados. Varios estudios apoyan esta hipótesis<sup>127,383,384</sup>. Según los estudios de Sprich et al.<sup>127</sup>, el 6% de los padres adoptivos de pacientes adoptados tienen TDAH en comparación con el 18% de los padres biológicos de aquellos niños con TDAH no adoptados, y frente al 3% de los padres biológicos de la muestra control.

**c) Psicopatología familiar:**

En comparación con los padres de niños sanos, los padres de pacientes con TDAH muestran una mayor prevalencia no sólo de este trastorno sino también de otros desórdenes psiquiátricos comórbidos, tales como depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastornos por somatización y trastorno obsesivo-compulsivo<sup>385-388</sup>. También es más frecuente entre ellos el consumo de alcohol y drogas<sup>389-391</sup>. Este apartado será desarrollado con más detalle posteriormente.

**1.1.4.2. Factores adquiridos.**

En este apartado incluiremos los “factores de riesgo ambientales” descritos hasta la fecha para el desarrollo del TDAH. El análisis de los mismos ha aumentado, sobre todo en lo que se refiere a factores prenatales y determinantes principales tempranos<sup>392</sup>.

**❖ Factores biológicos:****a) Factores perinatales:**

- La presencia de hipotiroxinemia materna (bajos niveles de tiroxina libre en coexistencia con unos niveles normales de tirotrópina) en etapas tempranas del embarazo se asocia a un incremento del riesgo de TDAH en los hijos<sup>393, 394</sup>, incluso de hasta un 7%<sup>395</sup>. Los estudios de neuroimagen realizados en niños con TDAH muestran anomalías similares a aquellos expuestos a insuficiencia de hormona tiroidea en etapa prenatal<sup>396</sup>. Además, el desarrollo de los sistemas de conexiones neuronales monoaminérgico y colinérgico, cuya disfunción se asocia a TDAH, es dependiente del tiroides<sup>396</sup>. Otros factores documentados asociados a riesgo de TDAH durante el embarazo los constituyen el déficit de ácido fólico<sup>397</sup> y la obesidad materna<sup>398, 399</sup>, debido a desajustes en los niveles de leptina, insulina e interleuquina-6, que pueden afectar al mantenimiento y diferenciación de las células madre neuronales en la corteza cerebral fetal<sup>399, 400</sup>.

- Hay estudios que apoyan un mayor riesgo de TDAH en los hijos de madres que sufren una infección durante el embarazo<sup>401-404</sup> o episodios de fiebre durante el periodo gestacional<sup>405, 406</sup>. Estas asociaciones no están completamente aclaradas, aunque sí parece existir evidencia cuando se consideran etapas específicas del embarazo: se reportan tasas aumentadas de TDAH tras episodios febriles durante las semanas 9 a 12 de embarazo<sup>407</sup>, y tras infecciones urinarias entre las semanas 33 y 36<sup>402, 404, 407</sup>.

- Complicaciones específicas del embarazo y el parto, como eclampsia, parto de larga duración, hemorragia anteparto y pérdida de bienestar fetal, se asocian a TDAH<sup>408-411</sup>. Estas complicaciones asociadas con el TDAH frecuentemente conducen a un estado de hipoxia al que el feto es sometido de forma crónica (como ocurre con la eclampsia), más que en el caso de eventos traumáticos agudos (por ejemplo, complicaciones del momento del parto). Los ganglios basales, una de las estructuras metabólicamente más activas y comúnmente implicadas en el TDAH, son particularmente sensibles a estos insultos hipóxicos<sup>412</sup>. La puntuación de Apgar al nacimiento es uno de los factores que guardan más relación con este trastorno<sup>413-415</sup>, incluso el Apgar bajo al minuto se asocia a una mayor severidad de los síntomas de TDAH<sup>416</sup>. El bajo

peso al nacer es reconocido por varios estudios como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TDAH<sup>408, 417-422</sup>, no sólo el muy bajo peso (<1500g) o extremadamente bajo (<1000g)<sup>417, 418</sup>, sino también el bajo peso moderado (<2500g)<sup>408, 421</sup>. Una posible explicación es que la restricción del crecimiento fetal puede reflejar un suplemento de energía insuficiente para el desarrollo orgánico, incrementando la susceptibilidad para un posterior neurodesarrollo subóptimo<sup>423,424</sup>. La prematuridad también es un factor de riesgo asociado<sup>410,411,417,425</sup>, especialmente si tenemos en cuenta la influencia sobre el desarrollo cerebral de factores acompañantes como la broncodisplasia pulmonar y la administración de corticoesteroides prenatales<sup>426,427</sup>. Sin embargo, no es una asociación apoyada por todos los estudios<sup>428-430</sup> y resulta complicado estimar la contribución ponderal al riesgo de TDAH de prematuridad y bajo peso por separado, dada la estrecha relación entre ambos. Lo que sí parece evidenciarse es que los recién nacidos pretérmino con restricción del crecimiento intrauterino (detectado mediante velocimetría Doppler por un flujo sanguíneo tele-diastólico reverso o ausente) muestran un mayor riesgo de alteraciones cognitivas en etapas escolares tempranas, incluyendo peores puntuaciones en las escalas atencionales comparados con aquellos nacidos prematuramente por otras razones<sup>431</sup>. En relación al momento del nacimiento, también el parto postérmino, con todo lo que ello implica (macrosomía, parto instrumental, Apgar bajo), se asocia a un mayor riesgo de déficits de atención, hiperactividad e impulsividad<sup>432-434</sup>.

Ajustando el conjunto de factores de riesgo perinatales por sexo, sólo se aprecia como factor de riesgo la amenaza de parto pretérmino en el caso de los varones<sup>404</sup> y, como posible factor protector, el aumento en los niveles de oxitocina en las mujeres, quizás asociado a una menor duración del trabajo de parto<sup>404</sup>.

▪ Consumo de sustancias y medicamentos durante el embarazo: el consumo de tabaco durante el embarazo es uno de los factores de riesgo prenatales más llamativos y controvertidos. Numerosos estudios reportan una asociación entre la exposición prenatal a nicotina y el TDAH, llegándose incluso a suponer una relación causal por un efecto dosis-dependiente<sup>392,404,435-440</sup>. El mecanismo de acción propuesto puede estar basado en una afectación de la liberación de neurotransmisores como DA, NA, 5-HT, ACh, Glu y GABA, promovida por una desensibilización de los receptores colinérgicos nicotínicos en el cerebro fetal<sup>439,441</sup>. Incluso el estado de fumador pasivo durante la gestación se propone como factor de riesgo<sup>442-444</sup>, si bien se encuentra asociación en el caso de que sea la madre y no el padre<sup>443, 444</sup>. Sin embargo, cuando se establece la comparación entre hermanos que difieren en su exposición al tabaco en la etapa prenatal, las diferencias no llegan a ser significativas, lo que incita a pensar cada vez más que la relación encontrada no es causal y puede ser influenciada por factores genéticos<sup>184,445, 446</sup>. El consumo de alcohol durante el embarazo se asocia a un incremento del riesgo de TDAH<sup>447-449</sup>, probablemente debido a una reducción en el número de neuronas y a un decrecimiento en la síntesis, recaptación y unión a través de receptores de la DA en áreas mesolímbicas y corticales<sup>450,451</sup>. Aunque hay algunas evidencias contradictorias en esta asociación<sup>452, 453</sup>, la incidencia de TDAH parece ser más elevada, y de forma estadísticamente significativa, en aquellos niños expuestos a alcohol durante el embarazo, sin influencia de un consumo pasivo ni activo de tabaco por parte de la madre<sup>454</sup>. La exposición del feto a drogas ilegales durante el embarazo, como marihuana, cocaína, anfetaminas y heroína, se asocia a un incremento del riesgo de problemas conductuales en la infancia, incluido el TDAH<sup>455-458</sup>. En este sentido, la heroína interrumpe la migración y división neuronal, incrementa la apoptosis de las neuronas fetales<sup>459</sup> y altera la función de los sistemas opioide y noradrenérgico<sup>460</sup>. Aunque algún estudio no evidencia esta asociación, tampoco estratifica por posibles factores genéticos y psicosociales<sup>461</sup>. La cafeína puede incrementar el número de receptores de adenosina y magnificar los cambios inducidos por la DA en la conducta motora<sup>462</sup>. Los estudios que tratan de desentrañar una asociación entre la exposición a cafeína prenatal y el desarrollo de TDAH

muestran resultados contradictorios<sup>462-465</sup>. El uso de antihipertensivos altera el flujo sanguíneo placentario, incrementa el riesgo de un recién nacido pequeño para la edad gestacional y de bradicardia neonatal, lo que puede afectar al neurodesarrollo<sup>466</sup>. El primer estudio publicado a este respecto en 2010, por Pasker-de Jong et al.<sup>466</sup>, describe una asociación positiva, aunque no controla los efectos ejercidos por la edad gestacional, el nivel de hipertensión ni los medicamentos empleados para tratar las elevadas cifras tensionales. Respecto al uso de antidepresivos durante la gestación, cuyos efectos parecen focalizarse en el sistema de la DA<sup>467</sup>, un estudio observacional estadounidense<sup>467</sup> es el primero en reportar una asociación entre el consumo de bupropión por la madre durante el embarazo y el desarrollo de TDAH en el hijo, aunque puede ser confundido por la exposición al tabaco, ya que el bupropión generalmente es empleado para tratar la adicción de fumar<sup>468</sup>. Este estudio<sup>468</sup>, junto a otros<sup>469, 470</sup>, no halla esta misma evidencia para los inhibidores de la recaptación de serotonina.

**b) Exposiciones a reactivos químicos y a metales pesados:**

- La exposición al plomo puede originar la interrupción de sinapsis y alteraciones en el sistema de la DA<sup>471</sup>. Varios estudios muestran aumento de la incidencia de TDAH en niños con mayores niveles de plomo en sangre<sup>472-475</sup>. Algo similar ocurre con la exposición al manganeso<sup>476, 477</sup>, que se asocia con reducidos niveles de DA en el núcleo estriado<sup>471</sup>. En el caso del mercurio, sin embargo, diversos estudios no avalan esta asociación<sup>474, 478-480</sup>.

- Los compuestos órgano-clorados, como los bifenilos policlorados (PCBs), son compuestos sintéticos utilizados años atrás en transformadores eléctricos, condensadores, pinturas, fluidos hidráulicos, adhesivos, plásticos y materiales ignífugos, por sus propiedades aislantes y no inflamables<sup>468</sup>. Hoy día, la principal fuente de exposición es el consumo de pescado contaminado, carne y aves de corral<sup>468</sup>, y se asocia a alteración de los niveles cerebrales de DA y posible reducción de los de hormona tiroidea circulante<sup>481</sup>. Aunque algún estudio no evidencia relación<sup>482</sup>, en general ganan interés aquellos que apoyan la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre TDAH y la exposición prenatal a diversos compuestos de este grupo<sup>481, 483</sup>. También se evidencia asociación con alteraciones en los niveles de atención a partir de los 3 años de edad en el caso de los pesticidas organofosforados<sup>484-486</sup>, de los que se ha reportado que alteran la replicación del ADN y el crecimiento dendrítico y axonal<sup>485</sup>. Su principal fuente es la exposición directa a pesticidas o la ingesta de agua o comida contaminadas<sup>468</sup>. Otra sustancia, los ftalatos, utilizados como plastificantes y presentes en gran cantidad de productos plásticos y de cosmética<sup>468</sup>, parecen asociarse a TDAH en estudios que evalúan tanto la exposición prenatal como postnatal<sup>487, 488</sup>. El mecanismo parece incluir alteraciones a nivel de la función de la hormona tiroidea y la DA<sup>489</sup>. Finalmente, en el caso de los compuestos químicos perfluorados (PFCs), hay estudios que hallan asociación con las alteraciones neuroconductuales presentes en el TDAH<sup>490, 491</sup>. Los PFCs son compuestos resistentes a la degradación ambiental y metabólica, empleados en embalaje, sartenes antiadherentes, textiles y espumas extintoras<sup>468</sup>, y que pueden inducir cambios en la diferenciación neuronal, los niveles de hormona tiroidea y el sistema colinérgico<sup>490, 492</sup>.

**c) Carencias nutricionales:**

- Hierro: su deficiencia se asocia a cambios en la conducción de las fibras corticales, en los sistemas de DA y 5-HT y en la formación de mielina<sup>493, 494</sup>. Hasta la fecha, los resultados de estudios que tratan de evidenciar una asociación entre los niveles séricos de ferritina y la severidad de los síntomas de TDAH son inconsistentes. Mientras algunos encuentran una relación estadísticamente significativa entre bajos niveles de ferritina y síntomas de TDAH más acentuado<sup>493, 495-501</sup>, otros no apoyan esta asociación<sup>494, 502-507</sup>, ni evidencian diferencia en dichos niveles entre los distintos subtipos de TDAH<sup>507</sup>. Se sugiere que algunos de los estudios con

resultados positivos se realizan sobre muestras pequeñas<sup>507</sup>, no excluyen otros desórdenes psiquiátricos comórbidos en los que sí se han hallado bajos niveles de ferritina<sup>507</sup>, e incluyen pacientes en tratamiento con psicoestimulantes y otros fármacos psicotrónicos, los cuales pueden influenciar los depósitos de hierro al producir cambios en el apetito<sup>507</sup>.

- Yodo: la deficiencia de yodo se asocia, entre otros síntomas, a alteraciones en la percepción, el aprendizaje y la comprensión<sup>394, 508</sup>. Su déficit moderado, incluso, puede causar falta de atención, dificultades de aprendizaje y escasa motivación a pesar de unos niveles normales de hormona tiroidea<sup>509, 510</sup>, dando lugar a fracaso escolar<sup>511</sup>. Varios estudios reportan la mejoría de estos síntomas tras la suplementación con yodo<sup>511-513</sup>. Un estudio publicado en 2016, realizado sobre población infantil turca, informa de una relación estadísticamente significativa entre bajos niveles urinarios de yodo y síntomas más acentuados de hiperactividad<sup>514</sup>, aunque presenta la limitación de no disponer de un grupo control sano para establecer comparación<sup>514</sup>.

- La carencia de otros oligoelementos, como el cobre<sup>515, 516</sup> y el zinc<sup>515, 517, 518</sup>, también parece asociarse a TDAH. El primero es un cofactor en la síntesis de DA y NA<sup>515</sup>, mientras que el segundo participa en el sistema de transporte de la DA<sup>519</sup>.

- Ácidos grasos omega-3 y omega-6: los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), como los ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6, son imprescindibles para el normal funcionamiento y desarrollo neurológicos<sup>520</sup>. Son esenciales, no sintetizados por el cuerpo humano, por lo que sólo pueden ser obtenidos a través de la ingesta dietética<sup>521</sup>. Se encuentran valores deficientes en individuos con TDAH respecto a controles<sup>522</sup>. Concretamente, es la relación entre los ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 la que cobra cada vez mayor importancia respecto a sus valores absolutos<sup>521</sup>, ya que parece que altos niveles relativos de ácidos grasos  $\omega$ -6 respecto a los de  $\omega$ -3 favorecen la existencia de un estado proinflamatorio<sup>523</sup>. No detallamos más por el momento, ya que este apartado es uno de los capítulos centrales de este trabajo y será desarrollado posteriormente.

- Patrones dietéticos “occidentales”: el estudio de Howard et al.<sup>524</sup> es el primero en señalar, en una muestra de casi 1800 adolescentes australianos, el incremento en la probabilidad de ser diagnosticado de TDAH en aquellos cuya dieta incluye más cantidad de grasa, azúcares refinados y sodio, y menor ingesta de fibra, ácido fólico y ácidos grasos  $\omega$ -3.

- Aditivos alimenticios: investigaciones tempranas en la década de los 70 establecen una posible asociación entre los aditivos alimenticios y los síntomas de hiperactividad<sup>525</sup>. El interés no se retoma hasta más tarde, en que varios estudios demuestran trastornos conductuales tras la ingesta de dietas ricas en benzoato de sodio<sup>526, 527</sup>, un conservante común presente en refrescos y zumos<sup>528</sup>, que altera la función de la enzima tirosina-hidroxilasa y la expresión del transportador de DA<sup>529</sup>. Stevenson et al.<sup>530</sup> afirma que las alteraciones producidas por este conservante se asocian a síntomas de TDAH sólo en aquellos niños con polimorfismos genéticos específicos, lo que también avala la asociación estadounidense FDA<sup>531</sup>.

#### ***d) Lesiones adquiridas del SNC:***

Incluimos en este grupo tanto las de origen traumático como infeccioso o primariamente isquémico-hemorrágicas:

- Aunque los niños con TDAH tienen mayor predisposición al sufrimiento de quemaduras, fracturas y traumatismos<sup>532, 533</sup>, diversos estudios apoyan la asociación en sentido inverso entre el daño traumático del SNC y el desarrollo posterior de TDAH<sup>534-538</sup>. El traumatismo ocasiona complejos procesos primarios y secundarios en los que interaccionan alteraciones a nivel neuroquímico, neuroanatómico y neurofisiológico<sup>539</sup>, especialmente cuando estos cambios ocurren a nivel del córtex frontal, la amígdala, el hipocampo y el cerebelo<sup>472</sup>. Los pacientes que sufren un traumatismo cerebral severo exhiben peores resultados en los tests de inteligencia, en el funcionamiento ejecutivo, en la velocidad de procesamiento, en el

mantenimiento de la atención, en la memoria verbal inmediata y a largo plazo<sup>540</sup>. Además, se sostiene que el riesgo de desarrollar TDAH es directamente proporcional a la severidad del traumatismo<sup>535, 541-545</sup>. En un estudio de cohortes retrospectivo sobre 10 000 pacientes, durante un seguimiento de 9 años, se confirma una incidencia acumulada de TDAH consistentemente más alta entre aquellos con antecedente de traumatismo cerebral<sup>546</sup>.

▪ La posible relación entre TDAH e infecciones adquiridas del SNC es de antaño señalada por Hohman en 1922<sup>547</sup> y por Bender en 1942<sup>548</sup>. El cerebro en desarrollo es extremadamente sensible a la neuro-inflamación inducida por los virus<sup>549</sup>, no sólo de aquellos neurotrópicos sino también al estímulo de infecciones periféricas<sup>550</sup>. Respecto a los primeros, se reportan mayores puntuaciones en las escalas de inatención e hiperactividad tras las infecciones producidas por poliomavirus<sup>551</sup> y herpesvirus-1<sup>552,553</sup>, e incluso se estipula la asociación entre TDAH y la infección por citomegalovirus<sup>554</sup>. Los estímulos infecciosos comunes pueden modificar la respuesta de la microglia, que desempeña un papel central en muchos procesos del desarrollo neuronal como la proliferación celular, la neurogénesis, la formación y modificación de las conexiones sinápticas y la muerte celular programada<sup>550</sup>. Aparte del aumento reportado de este trastorno y aquellos del espectro autista en pacientes que experimentan una meningitis o encefalitis viral<sup>555, 556</sup>, Silva et al.<sup>557</sup> muestra una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de TDAH y las hospitalizaciones relacionadas con infecciones comunes bacterianas o virales, incluyendo infecciones intestinales, infecciones respiratorias agudas, otitis e infecciones amigdalares. En este sentido, cobran importancia las producidas por estreptococo betahemolítico del grupo A (EbhGA) o *Streptococcus pyogenes*<sup>558-560</sup>. De hecho, Waldrep et al.<sup>558</sup> demuestra en 2 pacientes la fluctuación de los síntomas de TDAH con las infecciones producidas por estreptococo, y la mejoría de esta sintomatología tras el tratamiento con penicilina. En el siguiente apartado se puntualizan algunos detalles acerca de la fisiopatología propuesta en los trastornos neuropsiquiátricos mediados por EbhGA.

#### **e) Trastornos autoinmunes:**

▪ Cada vez hay más evidencia acerca del papel que los mecanismos autoinmunes pueden desempeñar en la etiología del TDAH, al igual que ocurre con otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y la anorexia nerviosa<sup>561-563</sup>. Los desórdenes autoinmunes familiares, como la positividad para el alelo *HLA-DR4*, son significativamente más comunes entre los pacientes con TDAH<sup>564, 565</sup>. Otros estudios muestran que los autoanticuerpos contra el Glu y su receptor NMDA, contra la enzima ácido glutámico-decarboxilasa (GAD), sintetizadora del neurotransmisor GABA, y contra la gliadina, están estrechamente relacionados con trastornos neurológicos<sup>566-568</sup>: un estudio propone que los autoanticuerpos antiGAD65 pueden asociarse a TDAH<sup>569</sup>. Otro estudio de casos-control publicado en 2015<sup>570</sup> no evidencia un aumento estadísticamente significativo de los anticuerpos anti-gangliósido entre los pacientes con TDAH respecto a los controles, si bien es cierto que la muestra es escasa y se necesitan más análisis que evalúen esta asociación.

▪ Por otro lado, el TDAH está presente en el 40% de los casos de desórdenes neuropsiquiátricos mediados por estreptococo, como el Corea de Sydenham, y de los Trastornos Neuropsiquiátricos Autoinmunes Pediátricos asociados con Infecciones Estreptocócicas (PANDAS)<sup>571,572</sup>. Los estudios de neuroimagen estructural y funcional en estos trastornos evidencian una disfunción de los ganglios basales<sup>573-577</sup>, al igual que ocurre en el TDAH<sup>578-581</sup>. Recientemente se evidencia la presencia de anticuerpos anti-ganglio basal (ABGA) en el 95-100% de los pacientes con Corea de Sydenham y en el 64-94% de pacientes con PANDAS<sup>582-585</sup>, por lo que se llega a suponer que las infecciones estreptocócicas pueden inducir una respuesta autoinmune contra los ganglios basales por un mecanismo de imitación



molecular<sup>586,587</sup>. Hasta la fecha, sin embargo, los estudios no consiguen aclarar que la actuación del estreptococo sea a través de un mecanismo autoinmune<sup>588,589</sup>.

**f) Edad materna:**

Otra asociación consistente es que los niños con TDAH tienen padres más jóvenes que aquellos sin el trastorno<sup>404, 590-594</sup>. Esta relación podría haber sido incluida dentro del apartado de genética, ya que en ella parecen imbricarse factores genéticos y socioculturales. Aunque la relación no se ha estudiado en profundidad, se han propuesto diversas explicaciones: diferente cantidad de hormonas sexuales recibida por el feto en el caso de madres más jóvenes<sup>595, 596</sup>, factores genéticos y socioeconómicos que acompañan a la juventud parental, como estilos de vida llevados a cabo durante el embarazo (consumo de tabaco, alcohol) o patrones educativos recibidos por los hijos<sup>597-602</sup>, así como un mayor nivel de conflictos maritales o disrupción familiar en el caso de madres más jóvenes<sup>603-605</sup>, y el componente genético heredado según la edad materna en el momento del nacimiento del hijo primogénito, y no de cualquiera de los hijos<sup>601,606,607</sup>. En un estudio de cohortes en población danesa<sup>608</sup>, se evidencia que los hijos nacidos de padres de 20 años o menos presentan un riesgo 2 veces mayor de ser diagnosticados de TDAH respecto a aquellos cuyos padres tienen entre 26 y 30 años de edad en el momento de nacer. Además este estudio aporta comparaciones entre hermanos con el fin de controlar por factores genéticos y socioculturales. Al comparar entre hermanos, la asociación entre TDAH y edad parental no es significativa, aunque se sigue observando una tendencia hacia una mayor prevalencia de TDAH conforme decrece la edad de la madre, no siendo observado en el caso de la edad del padre. Parece que la asociación observada es debida a la combinación e interacción de factores genéticos y ambientales a nivel familiar<sup>608</sup>.

**e) Orden de nacimiento:**

Se ha sugerido por algunos estudios realizados en hermanos que el orden de nacimiento puede ser un factor de riesgo de TDAH y que el primogénito tiene 2 veces más riesgo que aquellos niños con otros órdenes de nacimiento<sup>609</sup>, mientras que otros análisis no apoyan esta asociación<sup>610, 611</sup>.

❖ **Factores psicosociales:**

**a) Exposición a dispositivos electrónicos:**

Los frecuentes cambios de estímulo que tienen lugar al ver la televisión o manipular videojuegos pueden interferir la capacidad para mantenerse concentrado en tareas que requieren menor nivel atencional<sup>472</sup>. Aunque algunos autores no encuentran relación con el TDAH<sup>612-614</sup>, según estudios como los de Cheng<sup>615</sup>, Swing<sup>616</sup> y Christakis et al.<sup>617</sup>, existe una asociación estadísticamente significativa entre un mayor número de horas de exposición a televisión y/o videojuegos y mayores problemas de atención e hiperactividad.

**b) Estrés materno:**

Diversos estudios hallan evidencia de que el estrés materno durante el embarazo se asocia a un riesgo incrementado de padecer TDAH en los hijos<sup>392, 618, 619</sup>.

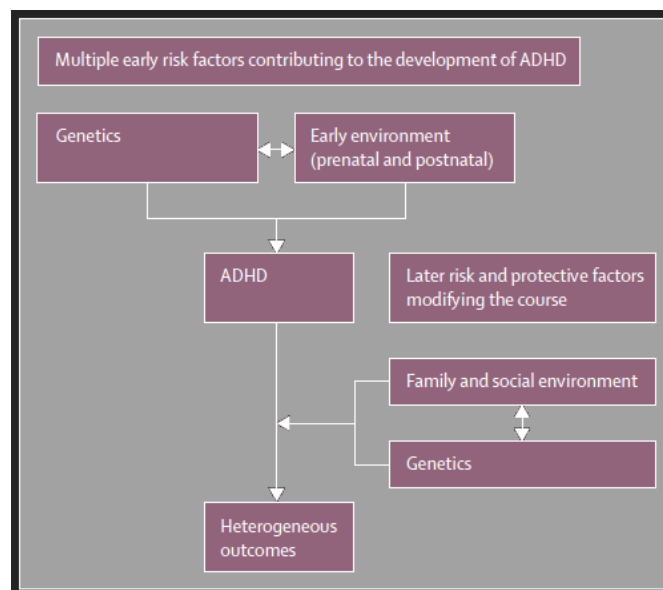
**c) Instituciones de acogida:**

Estudios caso-control revelan que aquellos niños criados en instituciones de acogida muestran síntomas de TDAH más acentuados<sup>620-622</sup>.

**d) Adversidad psicosocial:**

Entiéndase por adversidad psicosocial diversas situaciones en las que se ha evidenciado mayor riesgo de padecer TDAH, según reportan numerosos estudios. Ejemplos de las mismas son: desavenencias maritales<sup>623, 624</sup>, familias con numerosos miembros<sup>623, 624</sup>, familias monoparentales<sup>603, 623-627</sup>, bajo nivel socioeconómico<sup>603, 623-629</sup>, criminalidad parental<sup>623, 624, 628</sup>, reducida cohesión familiar<sup>623, 624, 628</sup> y psicopatología familiar, especialmente en la figura materna<sup>624, 630</sup>. Ésta última incluiría tanto la presencia de trastornos psiquiátricos en los padres<sup>385-388, 631</sup> como su adicción al alcohol y/o las drogas<sup>389-391</sup>. Más que cada factor por separado, puede decirse que es el agregado de tales factores el que interfiere en el neurodesarrollo infantil<sup>628</sup> según parece a nivel de la maduración cortical en áreas frontales, temporales y occipitales<sup>632</sup>. Es interesante mencionar al respecto las observaciones de Nigg et al.<sup>633</sup> y Wermter et al.<sup>634</sup> acerca de los efectos ponderales producidos por la acción conjunta de genes y ambiente sobre el riesgo de TDAH. Ambos coinciden en que los efectos ejercidos por la interacción entre genes y ambiente psicosocial adverso son mayores que en el caso de las interacciones entre la carga genética y las exposiciones prenatales a alcohol y a tabaco. Ciertos polimorfismos genéticos, que implican a los transportadores de DA y 5-HT, incrementan la susceptibilidad a padecer TDAH cuando interaccionan con condiciones psicosociales desfavorables<sup>633</sup>, en especial a los síntomas de inatención.

La **(Figura 1.3)** sintetiza los distintos factores de riesgo que influyen en la aparición de TDAH y aquellos que condicionan su evolución posterior.



**Figura 1.3.** Representación gráfica de los orígenes y trayectorias del TDAH<sup>635</sup>.

**1.1.5. Fisiopatología.**

Antes de detallar los distintos mecanismos fisiopatológicos propuestos para el TDAH, consideramos conveniente explicar, a modo de resumen y basándonos en el manual de Mardomingo-Sanz et al.<sup>636</sup>, los circuitos neuronales implicados en la atención:

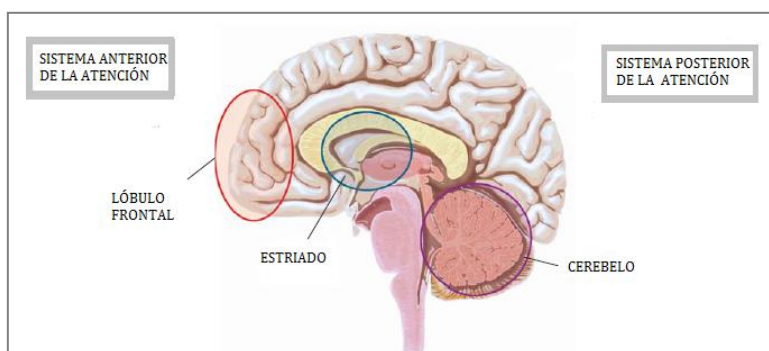
- La perturbación de los mecanismos de alerta e inhibición cerebral, que origina el déficit en las denominadas funciones ejecutivas, constituye la base central para explicar los problemas de atención y concentración que caracterizan a los pacientes con TDAH.
- Las estructuras implicadas en la atención se extienden desde el tronco cerebral al tálamo, los núcleos basales, el sistema límbico, el cíngulo y las cortezas parietal y prefrontal. Entre ellas el lóbulo frontal, el núcleo estriado, el lóbulo parietal y el cerebelo desempeñan un

papel esencial. Los dos primeros constituyen el sistema atencional anterior, y los dos últimos, el sistema posterior de la atención (**Figura 1.4**).

- En el proceso de la atención se distinguen tres fases: inicialmente, los estímulos llegan a la formación reticular, situada a lo largo del tronco cerebral. El sistema reticular ascendente es de gran importancia en la regulación de los procesos de excitación e inhibición cerebral, ya que actúa como un filtro que selecciona aquellos estímulos de mayor interés para que sean los que finalmente lleguen al lóbulo frontal a través de las vías reticulo-talámicas y tálamo-corticales. Dicha selección tiene lugar en función de las necesidades y de las características individuales. En una segunda fase, los estímulos se dirigen a cargo de las neuronas del colículo de la corteza parietal para, en su fase final, alcanzar los lóbulos frontales, esenciales en los procesos de atención y en la regulación de los impulsos.

- Por un lado, en los niños con TDAH existe un fallo en los mecanismos de excitación e inhibición cerebral al no actuar adecuadamente la función de selección a nivel de la formación reticular, por lo que experimentan un estado de alerta excesivo, recibiendo estímulos que debieran ser ignorados. Ello dificulta el procesamiento de la información recibida. Así se explica que estos pacientes estén atentos a demasiados estímulos sin centrarse en ninguno, entorpeciendo su aprendizaje y la interacción con el medio. Por otro, la función de los lóbulos frontales, una de las más recientes adquisiciones en la especie humana, es fundamental en la capacidad para organizar la actividad personal y las relaciones interpersonales. La lesión de los lóbulos frontales origina un cuadro clínico que remeda la sintomatología presentada por los pacientes con TDAH, caracterizado por problemas de atención, concentración, impulsividad, organización y planificación, intolerancia a la frustración, labilidad emocional y dificultad para enjuiciar las situaciones sociales.

- Otro concepto digno de mención es el de flexibilidad cognitiva, función también afectada en los pacientes con TDAH, y que difiere del concepto de distracción antes mencionado. Mientras éste último consiste en la incapacidad para focalizar la atención sobre un determinado estímulo<sup>637</sup>, el primero hace alusión a la capacidad de los sujetos sanos para focalizar la atención y responder cuando las contingencias del medio cambian<sup>638, 639</sup>. Así, los sujetos con rigidez cognitiva son incapaces de desconectar del foco de atención para aprender nuevos modos de respuesta ante eventualidades ambientales<sup>640-642</sup>.



**Figura 1.4.** Representación gráfica de los sistemas anterior y posterior de la atención<sup>636</sup>.

#### 1.1.5.1. Factores neurobioquímicos.

Los estudios realizados con modelos animales sugieren la participación fundamental de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico en la fisiopatología del TDAH<sup>643</sup>. También se asume un papel, aunque menos consistente, para los sistemas serotoninérgicos<sup>644</sup>.

##### a) Dopamina:

- Por lo que se refiere a la DA, ésta es abundante en las áreas que constituyen el sistema atencional anterior (lóbulos frontales y núcleo estriado), tan implicadas en la regulación

de la atención y los impulsos<sup>636</sup>. De ellas depende la integridad de las funciones ejecutivas, entre las que destacan la inhibición motora, cognitiva y emocional (guardar turno, por ejemplo), la planificación (como el uso de una agenda), y la memoria de trabajo a corto plazo (por ejemplo, recordar un número de teléfono mientras se marca)<sup>636</sup>. La DA interviene así en la capacidad de concentración, de planificación de actividades complejas, de organización, de aprendizaje, de control de los impulsos y en la actividad motriz<sup>636</sup>. Los receptores dopaminérgicos que más abundan en la corteza prefrontal, los  $D_1$ , intervienen en la selección de los estímulos que llegan a esta zona, descartando aquellos irrelevantes<sup>636</sup>. Los receptores  $D_2$  y  $D_3$ , abundantes en los núcleos *accumbens* y estriado, están implicados en el sistema de recompensa, la inhibición de respuestas automáticas y en la impulsividad<sup>636</sup>. Aunque ningún modelo animal asemeja perfectamente la situación del TDAH, los fenotipos presentados por ratas con lesión prenatal en el sistema de la 6-hidroxi-dopamina y por ratones a los que se ha inactivado el transportador *DAT*, demuestran un alto grado de probabilidad respecto a la implicación de una alteración de los sistemas dopaminérgicos entre los mecanismos fisiopatológicos del TDAH<sup>338</sup>.

- Considerando estudios de imagen, la información obtenida mediante tomografía por emisión de positrones (PET) muestra una disponibilidad disminuida de los subtipos  $D_2/D_3$  del receptor de DA en adultos con TDAH, lo que se correlaciona con los síntomas de inatención. También se observa una fijación al *DAT* significativamente incrementada en el núcleo caudado derecho respecto a controles sanos<sup>645</sup>. Estos resultados desafían estudios previos que reflejan un aumento en la densidad de *DAT*<sup>646</sup>, con lo que se requieren más investigaciones que evalúen los cambios en su cuantificación en las regiones prefrontales a lo largo de la vida del individuo<sup>637</sup>. El descenso de la función dopaminérgica afecta a las capacidades de aprendizaje, concentración, organización y planificación de tareas complejas a través de la vía mesocortical<sup>636</sup>. Mediante la vía estriadoventral se alteran el sistema de refuerzo y la persistencia en la ejecución de la actividad<sup>636</sup>, y a través de la nigroestriada, la actividad motriz y el control de los impulsos, ocasionando hiperactividad e impulsividad<sup>636</sup>.

- La evidencia extraída por medio de los estudios psicofarmacológicos proporciona apoyo adicional para explicar la implicación de los neurotransmisores en el TDAH<sup>643</sup>. Los estimulantes son su primera línea de tratamiento, e incluyen metilfenidato y anfetaminas<sup>647</sup>. Ambos tipos de estimulantes bloquean la recaptación de DA y NA en la neurona presináptica, y además las anfetaminas promueven la liberación de DA y NA en el espacio extraneural<sup>645</sup>. Estas acciones se encuentran en consonancia con la mejora de la hiperactividad, la impulsividad<sup>636</sup> y la disminución del nivel de distracción<sup>637, 648, 649</sup> que estos fármacos producen en los pacientes con TDAH.

- El sistema dopaminérgico ejerce, a su vez, una acción moduladora sobre otros sistemas de neurotransmisión, concretamente sobre el sistema GABA<sup>636</sup>. De esta forma, en las situaciones de estrés, la concentración de DA aumenta y disminuye la función gabaérgica, con lo que incrementa la actividad cerebral. Al contrario sucede cuando disminuye el rendimiento cognitivo<sup>636</sup>.

#### **b) Noradrenalina:**

- La NA es el neurotransmisor especialmente implicado en el sistema atencional posterior (lóbulo parietal y cerebelo). Se concentra en la corteza del cíngulo<sup>636</sup>, e interviene en las funciones ejecutivas de activación, concentración, esfuerzo, persistencia en la tarea, regulación de la emoción y de la memoria<sup>636</sup>.

- Un reciente estudio realizado en ratones<sup>637</sup> muestra cambios en la concentración del transportador *NET* en el córtex pre-límbico a lo largo de la vida, de manera que su concentración es mayor durante la adolescencia respecto a la edad adulta<sup>637, 650</sup>. Dicha área es crítica para la flexibilidad cognitiva antes mencionada<sup>640, 641</sup>.

- Respecto a los estudios farmacológicos, la atomoxetina, de segunda línea en el tratamiento del TDAH, es principalmente noradrenérgico y actúa bloqueando selectivamente el transportador *NET*. Sólo a altas dosis inhibe también la recaptación de DA<sup>637</sup>. Estudios realizados en ratas adolescentes muestran que la administración de atomoxetina a dosis bajas mejora la flexibilidad cognitiva, algo que no ocurre en el caso del metilfenidato<sup>637, 651, 652</sup>.

**c) Serotonina:**

- Es un neurotransmisor fundamental en el control de los impulsos, la regulación de las emociones y la inhibición de los estímulos<sup>636</sup>. Sus principales receptores son *5-HTR<sub>1B</sub>* y *5-HTR<sub>2A</sub>*<sup>636</sup>.

- Estudios sobre modelos animales demuestran una relación entre los niveles de 5-HT cerebral y la inquietud motriz<sup>653</sup>. Además el efecto tranquilizador en los pacientes con TDAH no sólo se consigue por medio de fármacos que potencian la función de la DA, sino también con aquellos que ejercen un efecto similar con la 5-HT, como los antidepresivos<sup>636</sup>. De ello se deduce que tal vez la 5-HT modula la función de la DA, y que un mecanismo posible de la hiperactividad sea la perturbación de la función serotoninérgica y, por ende, de los mecanismos dopaminérgicos<sup>636</sup>. Este nexo de unión entre 5-HT y DA se establece por medio de conexiones neuronales, ya que las neuronas serotoninérgicas envían prolongaciones a la sustancia negra, al núcleo estriado y a la corteza prefrontal<sup>636</sup>.

En definitiva, parece que la fisiopatogenia del TDAH subyace en la ruptura del equilibrio entre tres sistemas principales de neurotransmisión: dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico<sup>636</sup>. Otros neurotransmisores que también podrían estar implicados, según sugieren estudios realizados con espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), son la acetilcolina, el receptor N-metil-D-aspartato y el Glu, que es regulador de la DA<sup>654</sup>.

**1.1.5.2. Factores neuroanatómicos.**

Varias técnicas de imagen han sido empleadas para el estudio de la estructura y función cerebral en los pacientes con TDAH. Aunque hay varios estudios publicados que se sirven del uso de TAC, PET y SPECT, la RMN ha ganado un lugar prominente en el estudio neurobiológico de los niños con TDAH<sup>643</sup>.

**a) Cambios estructurales:**

- La mayor parte del conocimiento que tenemos hoy día es gracias al empleo de la RMN estructural, diseñada para evaluar los aspectos morfológicos del cerebro<sup>643</sup>. Las investigaciones iniciales, influenciadas por modelos teóricos preliminares de TDAH y observaciones clínicas, señalan diferencias significativas en el circuito frontoestriatal de los niños con TDAH<sup>643</sup>. Sin embargo, es cada vez más evidente que otras regiones cerebrales pueden exhibir alteraciones morfológicas, como áreas del cerebelo, los lóbulos temporales y parietales<sup>655</sup>, los ganglios basales y el cuerpo caloso<sup>656</sup>. Los primeros metaanálisis de estudios realizados con RMN estructural en niños con TDAH muestran las mayores reducciones volumétricas en regiones posteroinferiores del vermis cerebeloso, el esplenio del cuerpo caloso, el núcleo caudado derecho y el volumen cerebral total y del hemisferio derecho<sup>581</sup>. Sin embargo, estos metaanálisis incluyen un limitado número de estudios, en algunos de los cuales no se registra la toma de medicación, con lo que no es posible descartar los efectos posibles de la misma sobre los volúmenes cerebrales<sup>643</sup>.

- Estudios más recientes se sirven de la morfometría basada en vóxel (VBM), una técnica de neuroimagen que emplea una aproximación estadística paramétrica para la investigación de diferencias focales en la anatomía del cerebro. Metaanálisis sobre investigaciones que emplean VBM, y que evitan los sesgos antes mencionados, encuentran una reducción global en los volúmenes de materia gris, preferentemente en el núcleo lentiforme

derecho y ampliándose al núcleo caudado<sup>657</sup>. El avance en edad y el tratamiento estimulante se asocian con volúmenes más normales en esta región<sup>657</sup>. Otro estudio con VBM en adultos jóvenes encuentra que aquellos con TDAH tienen menos materia gris en la circunvolución inferior frontal derecha, lo que se correlaciona con peores puntuaciones en las mediciones de velocidad de procesamiento, inhibición de respuestas y variabilidad de respuesta<sup>658</sup>.

- En los últimos años, además del volumen, otros aspectos morfológicos de las estructuras cerebrales, previamente ignorados, son tomados en consideración<sup>659</sup>. Estudios enfocados hacia alteraciones arquitecturales reportan adelgazamiento global de la corteza cerebral (más prominente en las regiones precentral y prefrontal medial y superior)<sup>660, 661</sup>, reducciones en la densidad del córtex prefrontal dorsolateral (junto a incrementos de la materia gris en las regiones parietal inferior y temporal posterior), y disminución del plegamiento cortical<sup>662</sup>. Parece que el porcentaje de adelgazamiento cortical (un proceso que, por otra parte, ocurre de forma fisiológica durante estadios más tardíos de la maduración) se correlaciona con la severidad de los síntomas de hiperactividad e impulsividad en niños sanos y con TDAH<sup>663</sup>. Otras investigaciones acerca de la forma de las diversas estructuras cerebrales comienzan a informar de anomalías adicionales en regiones escasamente estudiadas con anterioridad, como la amígdala (junto a un posible aumento compensatorio de la cabeza hipocampal)<sup>664</sup> y el tálamo<sup>665</sup>.

- Otro avance en este campo es el estudio de anomalías en las fibras de la sustancia blanca que conectan las diversas regiones de la sustancia gris<sup>643</sup>. El empleo de imágenes con tensor de difusión (DTI) proporciona información cuantitativa respecto a la estructura y arquitectura de estas fibras, superando así las limitaciones halladas en estudios previos acerca de la sustancia blanca en los que no era posible investigar las conexiones axonales específicas<sup>666</sup>. Hasta la fecha, los estudios disponibles con DTI aplicado en niños, señalan alteraciones en la conectividad en tractos que unen áreas previamente implicadas en la fisiopatología del TDAH. Éstos incluyen tractos de la sustancia blanca en las regiones premotora y estriatal derechas, el pedúnculo cerebral derecho, el pedúnculo cerebeloso medial izquierdo, las áreas cerebelosa y parieto-occipital izquierdas<sup>667</sup>, el istmo del cuerpo calloso<sup>668</sup>, la corona radiada anterior<sup>669, 670</sup>, el pedúnculo cerebeloso medial derecho<sup>669</sup>, el fórnix posterior izquierdo<sup>671</sup>, el fascículo longitudinal superior, el tracto corticoespinal<sup>672</sup>, el tracto fibroso prefrontal derecho<sup>673</sup> y las regiones superior y anterior derecha de la cápsula interna<sup>67, 670</sup>.

En definitiva, los avances observados en la metodología de estudio y la implicación de una compleja red de regiones cerebrales reflejan los cambios acontecidos en la conceptualización del TDAH: desde simples modelos etiológicos y psicológicos, basados en déficits únicos, a más complejas infraestructuras neuronales que consideran la heterogeneidad clínica de este trastorno<sup>674, 675</sup>.

#### ***b) Alteraciones funcionales:***

La RMNf proporciona una medida de la actividad de las regiones neuronales implicadas en tareas particulares (“RMNf basada en tareas”) y también en el reposo, sin la realización activa de una actividad (“RMNf en estado de reposo”).

- Un metaanálisis sobre este tipo de estudios en individuos con TDAH respecto a los controles, evidencia una hipoactividad significativa en determinadas áreas cerebrales, como regiones frontales, que incluyen las cortezas cingulada anterior, prefrontal dorsolateral, prefrontal inferior y orbitofrontal, y otras regiones relacionadas, tales como porciones de los ganglios basales, el tálamo y la corteza parietal<sup>672</sup>. Además, este metaanálisis también encuentra que algunas áreas (en particular, regiones frontales y parietales diferentes de las que muestran hipoactividad) se encuentran hiperactivadas en individuos con TDAH. Ésto puede reflejar dos tipos de acontecimientos: mecanismos compensatorios<sup>643</sup> o bien la participación de regiones

donde la activación normalmente disminuiría durante una tarea cognitiva, tales como las áreas pertenecientes a lo que se conoce como “red neuronal por defecto”. Esta “red neuronal por defecto” constituye un conjunto de regiones cerebrales de la línea media cortical (tales como la corteza prefrontal ventromedial y el giro cingulado posterior), de la corteza parietal lateral y del giro temporal superior bilateral que muestran actividad altamente correlacionada con el estado de reposo y un nivel de activación menor durante tareas que requieren mayor demanda atencional<sup>676</sup>. En individuos con TDAH, la activación de la red neuronal por defecto durante el reposo puede persistir durante la realización de tareas concretas, compitiendo así con procesos neuronales específicos de la tarea en cuestión, y contribuyendo a un déficit en su desempeño, tal y como sugieren Sonuga-Barke y Castellanos<sup>677</sup>.

- Junto a las investigaciones acerca de la conectividad funcional de regiones cerebrales durante la ejecución de tareas<sup>678, 679</sup>, un enfoque prometedor es la evaluación de la conectividad funcional durante el “estado de reposo”<sup>680</sup>. En este sentido, la evidencia apoya la hipótesis, ya mencionada, de que la actividad persistente anormal en redes neuronales usualmente activadas durante el reposo interfiere con los circuitos neuronales subyacentes a la representación activa de tareas<sup>678</sup>. Siguiendo el modelo de un innovador estudio en adultos<sup>681</sup>, Fair et al.<sup>682</sup> observan que los niños con TDAH tienen una conectividad funcional alterada en la “red neuronal por defecto” cuando se comparan con controles sanos.

- Finalmente, la RMNf permite investigar también los efectos de los fármacos para el TDAH en el funcionamiento neuronal. El metilfenidato parece normalizar la activación cerebral anormal y la conectividad<sup>679,683,684</sup>. La atomoxetina ejerce su función modulando la función frontal inferior derecha durante el control inhibitorio<sup>685</sup>. Un reciente estudio piloto llevado a cabo con RMNf demuestra que el entrenamiento cognitivo activa regiones neuronales similares a las que son activadas tras el tratamiento con metilfenidato, lo que sugiere que los efectos a nivel neuronal de las intervenciones no farmacológicas podrían ser comparables a aquellos inducidos por la medicación<sup>686</sup>.

### *c) Alteraciones del desarrollo:*

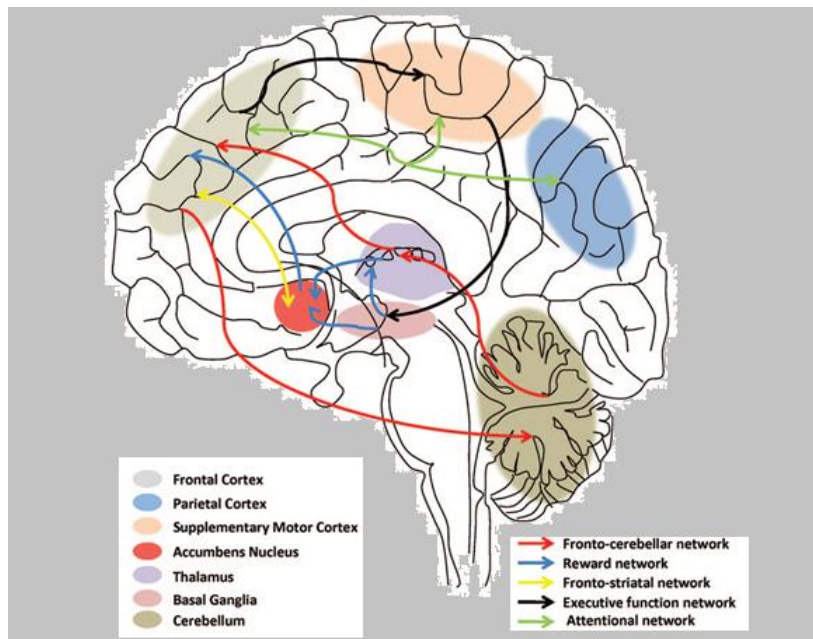
Aún faltan investigaciones que consoliden la evidencia hasta ahora disponible, aunque una serie de estudios innovadores contribuyen a clarificar este aspecto desde un punto de vista descriptivo<sup>643</sup>. El mayor de estos estudios, llevado a cabo por Shaw et al.<sup>687</sup>, encuentra que la secuencia ordenada de eventos en el desarrollo cortical es similar entre TDAH y controles, aunque la edad media en la que el 50% de las regiones corticales alcanza el pico de espesor varía. Mientras en niños sanos es de 7,5 años, en pacientes con TDAH la media de edad es de 10,5 años<sup>687</sup>. El retraso hallado es más prominente en regiones prefrontales importantes para el control de procesos cognitivos, incluyendo la atención y la planificación motora, como el córtex prefrontal motor<sup>687</sup>. El mismo equipo de investigación reporta en otros estudios que los pacientes con TDAH sufren de anomalías en la trayectoria del neurodesarrollo, mientras la remisión tiende a asociarse con normalización de los déficits anatómicos<sup>688, 689</sup>.

### *d) Correlación entre neuroanatomía y clínica:*

- Las alteraciones morfológicas observadas en los pacientes con TDAH no son probablemente un epifenómeno de los síntomas conductuales, ya que los familiares de primer grado no afectados también exhiben cambios similares, aunque atenuados, en las sustancias blanca y gris<sup>690</sup>.

- Mayores niveles de inatención se relacionan, a nivel subcortical, con el volumen del tálamo<sup>665</sup>, los núcleos caudado y *accumbens*<sup>691</sup>, y el cerebelo<sup>692</sup>. A nivel cortical, se reporta asociación entre los síntomas de inatención y las regiones prefrontales<sup>693</sup>, la corteza cingulada anterior<sup>694, 695</sup> y la sustancia gris de las áreas occipitales<sup>696</sup> (**Figura 1.5**). Además se comprueba

que a menores grosores corticales, los síntomas son más acentuados<sup>694-696</sup>. La relación inversa entre los síntomas de inatención y el volumen del tálamo adquiere sentido si recordamos que las regiones talámicas proyectan hacia las cortezas prefrontal, parietal y occipital, y son necesarias para asegurar un correcto nivel atencional<sup>697</sup>. Por su parte, las teorías ejecutivas sobre el TDAH sostienen que los síntomas se originan por los efectos a nivel cognitivo causados por alteraciones en las cortezas prefrontal y cingulada anterior<sup>698</sup>. En cuanto a la corteza occipital, es deducible su implicación en el funcionamiento visual atencional, aunque no haya sido considerada por los modelos explicativos del TDAH<sup>698</sup>.



**Figura 1.5.** Redes cerebrales que conectan la corteza prefrontal con otras regiones del cerebro<sup>699</sup>.

▪ Respecto a los síntomas de hiperactividad/impulsividad, se relacionan con el volumen de los núcleos caudado y *accumbens*<sup>691, 700</sup>, del tálamo<sup>665</sup>, del cerebelo<sup>692</sup> e incluso de la amígdala<sup>701</sup>. A nivel cortical, estos síntomas se asocian a menores grosores de las regiones prefrontales, el cíngulo posterior y el giro temporal superior<sup>693</sup>. La corteza cingulada anterior y la ínsula también parecen estar implicadas<sup>695, 702</sup>. Por otro lado, en regiones como el precúneo, se observa una relación directamente proporcional entre el grosor cortical y la severidad de los síntomas<sup>693</sup>. En cuanto al núcleo *accumbens* (estriado ventral) y la corteza orbitofrontal, la asociación negativa entre el grosor cortical en estas zonas y la hiperactividad/impulsividad apoya la llamada “teoría de la aversión a la demora”, según la cual los síntomas principales del TDAH son causados por una disfunción motivacional primaria<sup>703</sup>. Escapar de la situación de espera es el principal reforzador de este comportamiento. Las actitudes impulsivas, de este modo, no se originarían por una pobre inhibición, sino por la búsqueda de una gratificación inmediata y el rechazo a esperar una recompensa demorada en el tiempo. Esta teoría también sostiene que en aquellas circunstancias en las que no es posible reducir el tiempo de espera, los pacientes con TDAH dirigen su atención hacia otros estímulos (inatención) e incrementan el nivel de estimulación a través de la actividad motriz (hiperactividad). Este modelo, actualizado posteriormente para incluir otros déficits neuropsicológicos como el control inhibitorio y el procesamiento temporal<sup>704, 705</sup>, relaciona la vía dopaminérgica mesolímbica con estos problemas motivacionales. En el caso del tálamo, es conocida su implicación en el control motor junto al núcleo estriado<sup>706</sup>. Respecto al cerebelo, los déficits en el procesamiento temporal pueden guardar relación con estos síntomas<sup>707</sup>, y en el caso de la amígdala, una mayor disregulación



emocional en los pacientes con presentación combinada de los síntomas puede explicar su asociación con la hiperactividad/impulsividad<sup>701</sup>.

▪ Niveles elevados de agresividad, negativismo y oposicionismo se observan con frecuencia en los pacientes con TDAH<sup>698</sup>. Un estudio reciente en niños relaciona la agresividad con un menor volumen del núcleo *accumbens*<sup>708</sup>.

#### **1.1.5.3. Factores neurofisiológicos.**

##### **a) Anormalidades electroencefalográficas:**

Respecto a las anomalías electroencefalográficas halladas en los pacientes con TDAH, varios estudios representan “análisis espectral de potencia”, esto es, mediciones de la potencia o amplitud producida por las ondas cerebrales generadas entre 3,5 y 28 Hz<sup>643</sup>. Un metaanálisis de estos estudios muestra una potencia predominante entre 3,5 y 8 Hz (ritmo theta) en niños con TDAH, mientras que en controles sanos se encuentra entre 13 y 30 Hz (ritmo beta)<sup>709</sup>. Otras revisiones sistemáticas indican que aproximadamente el 90% de los pacientes diagnosticados de TDAH exhiben elevados cocientes de potencia theta/beta sobre las regiones corticales frontal y central, mientras sólo el 10% exhiben excesiva actividad beta (y por tanto, bajos cocientes theta/beta) principalmente en estas áreas<sup>710</sup>. Todos estos hallazgos sugieren una alteración en la trayectoria del neurodesarrollo, en consonancia con lo expuesto previamente acerca de los estudios de imagen<sup>643</sup>.

##### **b) Potenciales evocados cerebrales (ERPs):**

Otras investigaciones que merecen ser mencionadas son aquellas que emplean los ERPs, que evalúan la respuesta eléctrica del cerebro ante eventos visuales, auditivos o somatosensoriales, en un período entre 150 y 500 microsegundos ( $\mu$ s) tras la presentación del estímulo<sup>643</sup>. Inicialmente, hay una onda negativa (N150) entre 120 y 170  $\mu$ s tras acontecer el estímulo. Se sigue de otra (N200) entre 170 y 220  $\mu$ s. Tras ambas ondas negativas aparece una descarga positiva (P300) entre 300 y 400  $\mu$ s, seguida de una segunda entre 400 y 600  $\mu$ s<sup>643</sup>. Mientras los componentes N150 y N200 se relacionan con la detección de la señal y su orientación, P300 guarda relación con la evaluación de la señal, principalmente en los lóbulos frontales<sup>643</sup>. Durante la realización de tareas cognitivas, los pacientes con TDAH reportan menores amplitudes de los componentes N200 y P300, y una mayor latencia de éste último<sup>710</sup>. Aunque un metaanálisis formal de estos estudios en niños no está aún disponible, sí podemos servirnos de los realizados en población adulta con TDAH, en la que se muestra una reducción significativa de la amplitud de P300<sup>711</sup>. Este descubrimiento concuerda con las anomalías anteriormente descritas a nivel frontal y temporoparietal, ya que la descarga relativa a P300 es supuestamente un reflejo de la activación en estas áreas corticales<sup>711</sup>.

#### **1.1.5.4. Factores neuropsicológicos.**

Los pacientes con TDAH pueden diferenciarse de las personas sanas en el funcionamiento de distintos procesos psicológicos<sup>712-714</sup>.

##### **a) Control inhibitorio:**

El pobre control inhibitorio constituye la función psicológica más vinculada al TDAH<sup>698</sup>, si bien es cierto que su alteración no es necesaria para caracterizar el trastorno<sup>712</sup>, ya que en ocasiones los pacientes con TDAH no muestran dificultades en el control inhibitorio o incluso pueden añadir déficits en otros procesos, como la atención, la memoria de trabajo, el procesamiento temporal, la motivación o la regulación emocional<sup>712</sup>. Uno de los primeros trabajos en demostrar esta relación, llevado a cabo por Casey et al.<sup>715</sup> en niños con TDAH comparados con controles, muestra que el rendimiento en tareas neuropsicológicas demandantes de la participación de procesos atencionales y, ante todo, inhibitorios, se correlaciona con el

volumen de las principales regiones del circuito frontoestriado (corteza prefrontal, núcleos caudado y globo pálido). Estudios posteriores apoyan estos hallazgos<sup>658,702,716-719</sup>, y señalan que el giro frontal inferior, junto a la corteza motora y los ganglios basales, son regiones clave en el control inhibitorio<sup>720</sup>, además de estar implicadas otras regiones como la corteza orbitofrontal<sup>719</sup> y la ínsula<sup>702</sup>.

***b) Velocidad de procesamiento:***

Depue et al.<sup>658</sup> sostiene que el giro frontal inferior y la ínsula están también implicados en la velocidad de procesamiento, así como la corteza parietal superior<sup>698</sup>. Esta variabilidad de los tiempos de respuesta observada en el TDAH se explica mejor por la teoría cognitivo-energética de Sergeant<sup>721</sup> o la reciente teoría neuro-energética<sup>722</sup> que por el modelo ejecutivo. Según esta teoría, la variabilidad en los tiempos de respuesta se origina por un deficiente suministro energético a las neuronas, lo que dificulta la adecuada asignación de recursos cuando las exigencias del medio lo requieren (como ocurre, por ejemplo, cuando una tarea es ardua o aburrida). En esta teoría se señala a la NA (y no a la DA) como al neurotransmisor con mayor implicación en el TDAH.

***c) Atención selectiva:***

Por último, estudios realizados con VBM observan una relación entre la corteza cingulada anterior y la atención selectiva<sup>723</sup>.

### ***1.1.6. Clínica.***

Los síntomas clínicos muestran gran variabilidad en intensidad y presentación según la edad, el sexo, el contexto en el que se desarrolla el paciente, las características del mismo y la presencia de comorbilidad<sup>724</sup>. Los síntomas se atenúan con la edad, sobre todo en lo que a hiperactividad e impulsividad se refiere. Sin embargo, la inatención suele mantenerse en el tiempo<sup>65</sup>. Respecto al sexo, la impulsividad, hiperactividad y agresividad son más acentuadas en los varones<sup>65</sup>. En situaciones muy organizadas o novedosas, cuando son gratificados por el buen comportamiento o bajo supervisión individual (padres o profesores), la sintomatología disminuye, mientras que aumenta en situaciones que carecen de atractivo o demandan un esfuerzo mental mantenido, y en un contexto grupal<sup>65</sup>.

#### ***1.1.6.1. Síntomas nucleares.***

Describimos a continuación cada uno de los síntomas nucleares del TDAH: la inatención, la hiperactividad y la impulsividad. La inatención es más marcada hacia la edad de 9 años, y se relaciona estrechamente con las dificultades académicas y con la incapacidad para conseguir sus objetivos<sup>65</sup>. Por su parte, la hiperactividad e impulsividad se observan alrededor de los 4 años, aumentan con la edad y, a partir de los 7-8 años, comienzan a hacerse más larvados. Estos dos se asocian en mayor medida a los problemas de interacción social y a diversas comorbilidades, como trastornos conductuales y problemas psiquiátricos<sup>65</sup>.

***a) Inatención:***

- Se caracteriza por la dificultad para mantener la atención (fácil distracción) y por mostrarse aburridos a los pocos minutos de iniciar una actividad, por lo que cambian frecuentemente de juegos y tareas<sup>65</sup>. Se distraen con gran facilidad ante estímulos externos (visuales, auditivos) e internos (muchos de ellos son incapaces de separar la intención de ejecutar una tarea de sus propios sentimientos, presentan diferentes objetos de pensamiento al mismo tiempo y saltan de uno a otro). Mantienen automáticamente la atención en el caso de actividades de su gusto, pero demuestran grandes dificultades en la atención consciente y

selectiva que requiere un esfuerzo atencional extra, como ocurre al aprender un concepto nuevo. Dan la impresión de no escuchar cuando se les habla directamente, por lo que hay que repetirles numerosas veces la misma instrucción<sup>65</sup>.

- Tampoco prestan atención a los detalles, como los signos de las operaciones matemáticas, los enunciados de ejercicios o la ortografía. Cometan frecuentes errores por descuido (como ponerse la ropa al revés o equivocarse en los deberes que deben hacer), por lo que pierden objetos en numerosas ocasiones (como el material escolar) y se olvidan de realizar encargos asignados<sup>65</sup>.

- Demuestran dificultades para completar las actividades y para planificarse (suelen comenzar los ejercicios por la mitad, dejan los deberes para el último día). El rendimiento escolar que muestran es inferior a su capacidad y no aprenden de los errores cometidos<sup>65</sup>.

#### ***b) Hiperactividad:***

La hiperactividad hace referencia al continuo movimiento que manifiestan (como “activados por un motor”), sin ningún tipo de propósito o finalidad (“moverse por moverse”). Se hace visible a través de continuos cambios de postura, la imposibilidad de permanecer sentados en situaciones en las que debieran estarlo (en clase, en el comedor, en restaurantes), el hecho de subirse a alturas en contextos inapropiados, el producir ruido excesivo mientras realizan actividades o juegan (golpes, desarmar objetos), y la dificultad para mantenerse callados mientras trabajan, a veces con un discurso ininteligible por la desorganización en la transmisión de sus ideas<sup>65</sup>. Todo ello les supone problemas de disciplina y la tendencia a sufrir traumatismos<sup>65</sup>.

#### ***c) Impulsividad:***

La impulsividad es la incapacidad de controlar las acciones inmediatas o reflexionar antes de actuar. Se pone de manifiesto a través de comentarios inoportunos sin pensar previamente sus consecuencias, tendencia a pelearse con sus iguales, interrupción de las conversaciones o juegos de otros, dificultad para esperar su turno y responder antes de que una pregunta les sea formulada<sup>65</sup>.

#### ***1.1.6.2. Otras dificultades asociadas.***

Además de estos tres síntomas nucleares, existen otras dificultades asociadas, como se describe en el manual de San Sebastián Cabasés et al.<sup>109</sup>:

- ***Dificultades para la relación social con sus iguales y con los adultos:*** sus comportamientos son desinhibidos, insistiendo en satisfacer sus necesidades y actuando sin pensar. Suelen sufrir conflictos con el entorno (padres, hermanos, profesores, compañeros), tener amistades poco duraderas y, en ocasiones, estar aislados.

- ***Problemas de aprendizaje:*** presentan dificultades en el área del lenguaje, la lectura, la escritura y el cálculo matemático, secundarias a su dificultad para organizarse y a su escasa memoria de trabajo.

- ***Rendimiento académico por debajo de su capacidad:*** a pesar de un cociente intelectual normal o alto, estos niños suelen obtener notas muy cercanas al suspenso o suspender, requerir apoyo escolar o adaptación curricular, repetir curso e incluso abandonar los estudios. En una encuesta transversal realizada entre 2012 y 2013 en 10 países europeos<sup>725</sup>, llamada encuesta *CAPPA (The Caregiver Perspective on Paediatric ADHD survey)*, en la que participan 3688 padres/cuidadores de pacientes con TDAH, se afirma que aproximadamente una cuarta parte de la muestra ha repetido curso académico. Esto ocurre más frecuentemente en países como Holanda, Francia y España.

- **Escasa noción del tiempo**, lo que ocasiona problemas a nivel académico y en las relaciones sociales.
- **Dificultad para la expresión verbal**, dado que no organizan sus ideas antes de transmitir el mensaje.
- Frecuentemente muestran **escasas destrezas en la motricidad fina** (mala caligrafía) y **gruesa** (habilidad escasa en los deportes, caídas y accidentes frecuentes).
- **Inclinación a involucrarse en conductas de riesgo** a consecuencia de su impulsividad: consumo de alcohol y drogas, conducción de riesgo, violencia, inicio precoz de la actividad sexual (riesgo de infecciones de transmisión sexual, embarazo y paternidad precoces). Un claro ejemplo es el mostrado por la encuesta *CAPPA*<sup>725</sup>, en la que se reporta que un 4% de los niños con TDAH han sido expulsados del colegio, más frecuentemente en países como Francia, España y Reino Unido.
- **Baja tolerancia a la frustración**, ante la que reaccionan con irritabilidad o labilidad emocional.
- **Tendencia a una baja autoestima**, debido al impacto de sus síntomas en todas las áreas de funcionamiento (cognitivo, académico, familiar, conductual y social).

### 1.1.6.3. Presentación clínica según la edad.

Antes de finalizar este apartado, consideramos digno de mención describir la intensidad y presentación de los síntomas según la edad, como señala Mardomingo Sanz et al. en su manual<sup>636</sup>:

#### a) **Lactantes y niños pequeños (1-3 años):**

A esta edad la percepción de los síntomas es complicada, aunque existe impulsividad y una limitación en la adaptación social del niño con los progenitores y el ambiente. Generalmente, son niños desobedientes, inquietos y con frecuentes alteraciones del sueño, el lenguaje o el desarrollo motor.

#### b) **Preescolares (3-6 años):**

Presentan menor intensidad y duración en los juegos, pasan continuamente de unos a otros, manifiestan una gran inquietud motriz y otros problemas asociados, como conducta desafiante, dificultad en la coordinación motora y en la adaptación social, y problemas de desarrollo. El diagnóstico es aún complicado porque los síntomas presentados pueden ser propios de la edad y no disponemos de herramientas fiables para evaluar el TDAH en este periodo.

#### c) **Escolares (6-12 años):**

Es cuando se produce el mayor número de consultas a los profesionales de la salud. En la encuesta previamente mencionada<sup>725</sup>, la edad promedio en que los padres refieren el diagnóstico formal de TDAH ronda los 7 años, lo que se corresponde con las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre este trastorno<sup>726-728</sup>. Son niños con alta tendencia a la distracción y al movimiento continuo, que cambian frecuentemente de actividad sin completar aquellas acciones que emprenden, realizan actividades ruidosas, no saben comportarse cuando la situación lo requiere (permanecer sentados) ni siguen las instrucciones dadas. Gran parte de las quejas comienzan en el entorno escolar, cuando los profesores refieren su falta de atención y la desobediencia a las órdenes, además de una conducta impulsiva y perturbadora, interrumpiendo en clase y molestando a los compañeros. La dificultad para seguir las instrucciones no reside en una falta de entendimiento o en una actitud desafiante, sino en falta de escucha o en la distracción producida por estímulos insignificantes. Los problemas asociados

incluyen trastornos específicos del aprendizaje (lectura, escritura), rechazo por los compañeros, problemas familiares, repetición de curso, baja autoestima y agresividad.

**d) Adolescentes (13-18 años):**

Hasta el 70% de los niños evoluciona con las manifestaciones clínicas hacia la adolescencia. Como ya hemos comentado, con la edad mejora la hiperactividad, que se transforma en impaciencia o sensación de malestar interno, pero se mantiene el déficit atencional, causante de la disfunción del paciente. No finalizan las tareas y muestran dificultad para organizarse, lo que conduce a bajo rendimiento escolar, rechazo de los compañeros, conflictos con los padres y baja autoestima. Ello da lugar, junto a su impulsividad, a involucrarse en las conductas de riesgo a las que previamente hemos hecho mención.

**e) Adultos (mayores de 18 años):**

Con la edad se intensifican los problemas y las comorbilidades. Se observan los síntomas residuales del trastorno y otros asociados, como trastornos mentales, fracaso profesional, conflictos familiares/conyugales y problemas a nivel social como embarazos no deseados, infecciones y accidentes.

**1.1.7. Diagnóstico.**

**1.1.7.1. Criterios diagnósticos.**

En la actualidad se emplean dos sistemas convergentes de diagnóstico y clasificación internacional: el DSM-5 o *5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) (2013)*<sup>729</sup>, y la CIE-10 o la *10ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)*<sup>730</sup>. Actualmente se encuentra en proceso de revisión la 11ª versión de la CIE, que espera ser publicada en 2017<sup>731</sup>. Para el diagnóstico de TDAH se recomienda emplear los criterios propuestos por el DSM-5 o la CIE-10 (**Tablas 1.1 y 1.2**).

**a) Clasificación DSM-5:**

En el caso de los criterios establecidos por la nueva clasificación DSM-5, resulta conveniente realizar varias especificaciones<sup>65</sup>:

- Los niños requieren 6 o más criterios de los 9 presentados en una o ambas categorías (inatención y/o hiperactividad-impulsividad), mientras que en el caso de adolescentes mayores de 16 años y adultos, el número mínimo se reduce a 5 (**Tabla 1.1**).
- Los síntomas deben permanecer durante al menos 6 meses (**Tabla 1.1**).
- En niños y adolescentes, los síntomas han de ser más frecuentes o graves en comparación con sus iguales de la misma edad. En los adultos, los síntomas deben persistir desde la adolescencia y afectar su funcionamiento cotidiano.
- Algunos síntomas de inatención o hiperactividad-impulsividad están presentes antes de los 12 años de edad.
- La dificultad significativa creada por estas conductas debe estar presente en al menos dos ambientes: hogar, escuela o trabajo y ambientes sociales.
- Existe evidencia de que tal sintomatología interfiere o reduce la calidad del funcionamiento social, académico o laboral.
- Los síntomas no parecen exclusivamente motivados por esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (trastorno disociativo, trastorno de la personalidad).

**Tabla 1.1.** Criterios diagnósticos de TDAH según DSM-5 (APA)<sup>729</sup>.**Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con la función o el desarrollo**

**Inatención:** *Deben cumplirse 6 o más de los siguientes síntomas, o al menos 5 para mayores de 16 años, con persistencia durante un mínimo de 6 meses, que sean inadecuados con el nivel de desarrollo y que impacten negativamente en las actividades académicas/ocupacionales y sociales.*

- A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
- A menudo tiene dificultad para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
- A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.
- A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el centro de trabajo.
- A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades.
- A menudo evita, le disgusta o rechaza dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.
- A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades.
- A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
- A menudo es descuidado en las actividades diarias.

**Hiperactividad e impulsividad:** *Deben cumplirse 6 o más de los siguientes síntomas, o al menos 5 para mayores de 16 años. Los síntomas han de persistir durante al menos 6 meses, hasta un grado disruptivo e inapropiado con el nivel de desarrollo de la persona, e impactar negativamente en las actividades sociales y académicas/ocupacionales.*

- A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.
- A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.
- A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo.
- A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
- A menudo “está en marcha” o suele actuar como activado por un motor.
- A menudo habla en exceso.
- A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.
- A menudo tiene dificultades para guardar turno.
- A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros.

**Tabla 1.2.** Criterios diagnósticos de TDAH según CIE-10 (OMS)<sup>730</sup>.

---

**Inatención:** *Deben cumplirse 6 o más de los siguientes síntomas, con persistencia durante un mínimo de 6 meses, que sean inadecuados con el nivel de desarrollo y que impacten negativamente en las actividades académicas/ocupacionales y sociales.*

- Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles, junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades.
  - Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego.
  - A menudo aparenta no escuchar lo que se le dice.
  - Imposibilidad persistente para cumplimentar las tareas escolares asignadas u otras misiones.
  - Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades.
  - A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas como los deberes escolares, que requieren un esfuerzo mental mantenido.
  - A menudo pierde objetos necesarios como unas tareas o actividades, como material escolar, libros, etc.
  - Fácilmente se distrae ante estímulos externos.
  - Con frecuencia es olvidadizo en el curso de las actividades diarias.
- 

**Hiperactividad:** *Deben cumplirse 3 o más de los siguientes síntomas, que han de persistir durante al menos 6 meses, hasta un grado disruptivo e inapropiado con el nivel de desarrollo de la persona, e impactar negativamente en las actividades sociales y académicas/ocupacionales.*

- Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies, o removiéndose en su asiento.
  - Abandona el asiento en el aula o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado.
  - A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas.
  - Inadecuadamente ruidoso en el juego o tiene dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas.
  - Persistentemente exhibe un patrón de actividad excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social.
- 

**Impulsividad:** *Debe cumplirse como mínimo un único criterio que se ha de mantener durante al menos 6 meses, hasta un grado disruptivo e inapropiado con el nivel de desarrollo de la persona, e impactar negativamente en las actividades sociales y académicas/ocupacionales.*

- Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas.
  - A menudo es incapaz de guardar turno en las colas o en otras situaciones en grupo.
  - A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros.
  - Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las situaciones sociales.
- 

Otro punto digno de mención cuando se hace referencia a los criterios diagnósticos de TDAH es el conjunto de cambios que implica la nueva versión DSM-5 respecto a la instaurada previamente, DSM-IV-TR<sup>732</sup>:

- Uno de los principales cambios es la inclusión del TDAH dentro de la categoría de “Trastornos del Neurodesarrollo”, mientras que el DSM-IV-TR lo engloba dentro de los “Trastornos del Comportamiento”.

- Otro gran cambio es la edad de inicio requerida, ya que el comienzo debe ser antes de los 12 años según el DSM-5, mientras que el criterio sostenido por el DSM-IV-TR es más restrictivo y sitúa el límite de inicio de los síntomas antes de los 7 años.

- El diagnóstico de TDAH en adolescentes mayores de 16 años y adultos experimenta una modificación en cuanto al número de criterios requeridos, ya que es de 5 en la nueva versión de DSM. Sin embargo, en el DSM-IV-TR, el número de síntomas debe ser el mismo en niños, adolescentes y adultos.

- Se elimina el trastorno del espectro autista (TEA) de los criterios de exclusión, por lo que el DSM-5 permite el diagnóstico comórbido de TDAH y TEA (ambos clasificados como “Trastornos del Neurodesarrollo”), algo no contemplado en la anterior versión<sup>733</sup>.

- La clasificación en un determinado subtipo de TDAH, según el DSM-5, se considera dinámica y variable en el tiempo, incluso se acoge el concepto de trastorno “en remisión”. Además, el cuadro clínico puede graduarse según intensidad (leve, moderado, severo).

- Otra novedad es que el DSM-5 reconoce dos categorías adicionales en las que pueden clasificarse los pacientes: “Otro trastorno por déficit de atención con hiperactividad especificado” y “Trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado”.

En conjunto, la nueva versión DSM-5 añade mayor sensibilidad diagnóstica, proporcionando una detección y planificación diagnóstica y terapéutica más tempranas<sup>734</sup>.

#### ***b) Clasificación CIE-10:***

Respecto al otro sistema de clasificación, la CIE-10, deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- Es una clasificación más flexible en relación al número de síntomas necesarios, pero más estricta en cuanto a disfunción, ya que requiere la existencia simultánea de los 3 síntomas: al menos deben cumplirse 6 síntomas de inatención junto a 3 de hiperactividad y un criterio, como mínimo, de impulsividad<sup>735</sup> (**Tabla 1.2**).

- Los síntomas deben iniciarse antes de los 7 años<sup>736</sup>.

- Al igual que en el caso del DSM-5, los síntomas deben estar presentes en al menos dos ambientes y ocasionar malestar clínicamente significativo, o una alteración en el rendimiento social, académico o laboral<sup>736</sup>.

Los síntomas no parecen motivados por un trastorno psicótico, ni cumplen los criterios para trastorno generalizado del desarrollo (TGD), episodio depresivo o trastorno de ansiedad<sup>736</sup>.

#### ***c) Diferencias entre los sistemas de clasificación DSM-5 y CIE-10:***

A continuación, numeramos las principales diferencias entre los dos sistemas de clasificación DSM-5 y CIE-10:

- Categoría diagnóstica: mientras en el DSM-5 el TDAH se incluye como un “trastorno del neurodesarrollo”, en la CIE-10 se clasifica dentro de la categoría de “Trastornos Hiperquinéticos” (F90), pertenecientes al conjunto de “Desórdenes Emocionales y Conductuales de usual comienzo en la Infancia y Adolescencia” (F90-98)<sup>730</sup>. Los “Trastornos Hiperquinéticos”, caracterizados por su temprano comienzo (usualmente en los primeros 5 años de vida), son considerados como la falta de persistencia en aquellas actividades que requieren implicación cognitiva, y la tendencia a cambiar de una actividad a otra sin completar ninguna, junto a una actividad excesiva, desregulada y desorganizada<sup>730</sup>.

- Comorbilidad TDAH-TEA: como ya hemos mencionado, el DSM-5 acepta la posibilidad de que sean trastornos comórbidos, mientras que para la CIE-10 son excluyentes<sup>730</sup>. En relación a las comorbilidades, el “trastorno hiperquinético” es excluido por trastornos del estado de ánimo o ansiedad, lo que no sucede en el caso de la versión de la APA<sup>736</sup>.



- Criterio de edad: en el DSM-5 el límite de edad es hasta los 12 años, mientras que en el caso de la CIE-10 es de 7, e incluso considera que los años en los que se produce la mayor incidencia de “trastornos hiperquinéticos” es durante los primeros 5 años de vida<sup>730</sup>.

- Diferencias en el número de criterios necesarios para llegar al diagnóstico, además de que la CIE-10 exige síntomas pertenecientes a cada una las tres áreas (inatención, hiperactividad, impulsividad). El número de síntomas se reduce en la adolescencia y edad adulta si nos referimos a la DSM-5, algo que no ocurre para la CIE-10<sup>730</sup>.

#### **1.1.7.2. Evaluación diagnóstica.**

##### **a) Recomendaciones de las guías de práctica clínica:**

Nos basamos en las recomendaciones aportadas por la Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (2010)<sup>736</sup> que, a su vez, recoge las establecidas por la Academia Americana de Pediatría (AAP) (2011)<sup>737</sup>, la Academia Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AACAP) (2007)<sup>738</sup>, la guía británica (NICE) (2008, actualizada en 2016)<sup>739</sup> y la guía de práctica clínica escocesa (SIGN) (2009)<sup>740</sup>. La población diana son aquellos niños entre 6 y 17 años diagnosticados de TDAH en los diferentes subtipos, con/sin comorbilidad, tanto en el ámbito de la atención primaria como especializada. Los grados de recomendación se clasifican, según la SIGN<sup>740</sup>, en A, B, C y D, de acuerdo al tipo de estudios sustentadores de evidencia (**Tabla 1.3**), además de reconocer los llamados puntos de “buena práctica clínica” (✓). Estos últimos son aspectos prácticos basados en la experiencia clínica y el consenso del grupo redactor, sobre los cuales se pretende enfatizar y para los que no existe evidencia científica que los apoye<sup>736,740</sup>.

Las recomendaciones establecidas por las distintas guías de práctica clínica se resumen en los siguientes puntos, que seguidamente matizaremos:

- El diagnóstico del TDAH es exclusivamente clínico (D), y debe ser realizado por un facultativo con entrenamiento y experiencia en el diagnóstico del TDAH y sus comorbilidades más frecuentes (D)<sup>736</sup>.

- El pediatra de atención primaria debe iniciar una evaluación para identificar un posible TDAH en todo niño de 4 a 18 años que presente problemas académicos o conductuales junto a síntomas de inatención, hiperactividad o impulsividad (B)<sup>741</sup>.

- El diagnóstico del TDAH debe hacerse mediante entrevistas clínicas a los padres y al paciente, obtención de información de la escuela, revisión de antecedentes familiares y personales y exploraciones física y psicopatológica del paciente (D)<sup>736</sup>.

- No es imprescindible la evaluación neuropsicológica para el diagnóstico de TDAH en niños y adolescentes (C)<sup>736</sup>.

- La exploración neuropsicológica del TDAH en niños y adolescentes resulta útil para conocer el perfil de habilidades y dificultades en el funcionamiento cognitivo y la comorbilidad con trastornos específicos del aprendizaje (✓)<sup>736</sup>.

- Tampoco es imprescindible para el diagnóstico del TDAH que exista una alteración en los resultados de los test neuropsicológicos que evalúan las funciones ejecutivas (C)<sup>736</sup>.

- La evaluación psicopedagógica es útil para valorar las dificultades y el estilo de aprendizaje, así como para establecer los objetivos de la intervención reeducativa (D)<sup>736</sup>.

- Para el diagnóstico del TDAH en niños y adolescentes no están indicadas las pruebas complementarias de laboratorio, de neuroimagen o neurofisiológicas, a menos que la valoración clínica lo justifique (B)<sup>736</sup>.

- Las escalas específicas para el TDAH en niños y adolescentes pueden emplearse de forma complementaria y nunca como sustitutos de la entrevista clínica, para detectar la presencia y evaluar la intensidad de los síntomas nucleares (C)<sup>736</sup>.

- La información que proporcionan padres y docentes, mediante las escalas de evaluación, es útil para el diagnóstico del TDAH en niños y adolescentes y para evaluar la evolución de la sintomatología y la respuesta al tratamiento (✓)<sup>736</sup>.
- Los cuestionarios de psicopatología general pueden usarse para el cribado de la comorbilidad (✓)<sup>736</sup>.
- Las entrevistas estructuradas y semiestructuradas son útiles para establecer el diagnóstico del TDAH y sus comorbilidades en niños y adolescentes (✓)<sup>736</sup>.

**Tabla 1.3.** Grados de recomendación basados en la SIGN<sup>740</sup>.

|          |   |
|----------|---|
| <b>A</b> | <i>Evidencia aportada por metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad directamente aplicables a la población diana de la guía o, al menos, estos mismos estudios si están bien realizados y presentan poco riesgo de sesgo y gran consistencia entre ellos.</i>  |
| <b>B</b> | <i>Evidencia obtenida a partir de revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y alta probabilidad de establecer una relación causal, siempre que demuestren una gran consistencia entre ellos y sean directamente aplicables a la población diana de la guía. O bien, evidencia extrapolada a partir de los estudios mencionados para el grado A.</i> |
| <b>C</b> | <i>Cuerpo de evidencia sustentado por estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de establecer una relación causal, aplicables a la población diana de la guía y que muestran gran consistencia entre ellos. O evidencia científica extrapolada desde estudios mencionados para el grado B.</i>   |
| <b>D</b> | <i>Evidencia científica de estudios no analíticos (informes de casos, series de casos) y opiniones de expertos, o evidencia científica extrapolada desde estudios mencionados en el grado C.</i>  |

**b) Herramientas de evaluación clínica:**

Recogiendo las recomendaciones anteriores, procedemos a explicar detalladamente los pasos necesarios para una adecuada evaluación clínica<sup>69,77,109,110,724,736,741,742</sup>, que quedan representados en la (Tabla 1.4).

- **Historia clínica:** en primer lugar, hemos de indagar sobre los **síntomas nucleares**, la edad de inicio, duración, el contexto o contextos en que se presentan los síntomas, su evolución y la repercusión sobre el funcionamiento del niño y su familia. Para hacer el diagnóstico de TDAH según criterios DSM-5 se deben cumplir 5 criterios diagnósticos: presencia de 6 síntomas de inatención o de 6 síntomas de hiperactividad/impulsividad; presencia de algunos síntomas con deterioro antes de los 12 años; existencia de deterioro funcional en al menos dos ambientes; evidencia de deterioro social, académico o profesional; y diagnóstico diferencial con otros problemas médicos o psiquiátricos. Obtener información sobre el **funcionamiento psicosocial** del paciente en la familia, la escuela y las relaciones con los amigos, es rápido y sencillo de obtener durante los exámenes periódicos de salud en atención primaria, con preguntas tales como: “¿Qué tal le va en el colegio?”, “¿Va contento?”, “¿Han detectado problemas de aprendizaje?”, “¿Cómo es el comportamiento en el colegio, en casa y con los amigos?”, “¿Tiene problemas para terminar las tareas escolares?”. Respecto al **diagnóstico diferencial de otras patologías** (muy especialmente las de la esfera psiquiátrica), hemos de formular las preguntas no sólo a los padres, sino también al paciente de forma individual. Para despistaje de una depresión, hemos de preguntar por el humor o estado de ánimo del niño (puede ser triste, pero con frecuencia se muestran irritables, lo que se confunde con oposicionismo o rebeldía). Interrogar acerca de una posible disminución de sus intereses y la muestra de apatía (no atracción por el juego o por salir), preguntar sobre alteraciones en el

sueño, apetito, energía, enlentecimiento o agitación psicomotriz, concentración y aspectos emocionales como ideas de culpa, de inutilidad o incluso de muerte (“nadie me quiere”, “mejor si no hubiera nacido”, “mejor estaría muerto”...). Con el fin de explorar un problema de ansiedad, nuestras preguntas han de intentar investigar sobre la adaptación escolar, reacciones del niño cuando ha de separarse de los padres, miedos a causas concretas y existencia de compulsiones (lavarse las manos, ordenar las cosas). En el caso de adolescentes que muestren oposicionismo ante las normas, debemos investigar el consumo de alcohol y drogas, principalmente cannabis, e intentar realizar, previo consentimiento informado, una analítica de tóxicos en orina. **El entorno y funcionamiento familiar** también deben ser indagados, con el fin de descartar otras posibilidades, como el maltrato. Debemos interrogar acerca de los **antecedentes personales**: antecedentes obstétricos (fecundación in vitro, exposición a drogas, infecciones u otras incidencias durante el embarazo); parto y periodo perinatal y postnatal (prematuridad, sufrimiento fetal, hipoxia, hipoglucemia o malformaciones); desarrollo madurativo psicomotor y psicosocial; adopción; enfermedades médicas previas (infecciones, traumatismo craneoencefálico, trastornos neurológicos, trastornos del sueño y posible comorbilidad psiquiátrica). Otro punto de nuestra entrevista que no hemos de olvidar son los **antecedentes de enfermedades físicas y mentales en los padres**.

**Tabla 1.4.** Evaluaciones ordenadas según necesidad en el diagnóstico del TDAH<sup>77</sup>.

|  |
|--|
| <b>Imprescindible</b>  |
| Entrevista con los padres.<br>Entrevista y evaluación del niño.<br>Información del ambiente escolar (profesores, tutora).<br>Uso de criterios DSM-5 o CIE-10.<br>Cuestionarios de TDAH.<br>Evaluación del Cociente Intelectual (CI)<br>Diagnóstico diferencial con otras patologías. |
| <b>Muy recomendable</b>  |
| Test de atención.<br>Diferencia entre C.I. verbal y manipulativo.  |
| <b>Recomendable</b>  |
| Evaluación pedagógica y pruebas de aprendizaje.<br>Analítica general.  |
| <b>Necesarias si se sospecha otro problema</b>   |
| Electroencefalograma (EEG).<br>Resonancia magnética cerebral.<br>Análisis genético.  |
| <b>No indicadas</b>  |
| Lateralidad cruzada.<br>Pruebas de alergia alimentaria.<br>Pruebas de reeducación auditiva.  |

▪ **Exploración física completa:** debe incluir peso, talla, tensión arterial, pulso, visión, audición, exploración neurológica e investigación de rasgos dismórficos y anomalías cutáneas. Es preciso conocer el estado general del paciente antes del inicio del tratamiento farmacológico y valorar la posterior aparición de efectos secundarios.

▪ **Observación del paciente en diferentes contextos (casa, colegio, ocio):** los síntomas pueden no aparecer en una entrevista rutinaria, con lo que pueden ser necesarias varias consultas para realizar una valoración adecuada. En preescolares y adolescentes es conveniente obtener información de diversos ámbitos, así como cuando hay discrepancias entre padres y profesores.

▪ **Uso de escalas y cuestionarios autoaplicados para padres, profesores y el propio evaluador:** aunque no debemos basar nuestro diagnóstico únicamente en los resultados de estos cuestionarios, pueden ser de ayuda para evaluar correctamente al paciente junto con la entrevista clínica. Algunas de estas escalas son *específicas* para el TDAH (**Tabla 1.5**), ya que se derivan de los criterios del DSM. Entre ellas destacamos el *Cuestionario de Evaluación del TDAH* de Du Paul, la escala *EDAH* y el cuestionario *NICHQ Vanderbilt*. El primero, conocido como el *ADHD Rating Scale-IV*, dispone de una versión para padres<sup>743</sup> y otra para profesores<sup>744</sup>. Se aplica a niños entre 5 y 11 años, y está validado en nuestro país<sup>745</sup>. No debe utilizarse para realizar el diagnóstico ni como herramienta de cribado en colegios, así como tampoco en niños con ansiedad, depresión, psicosis o enfermedades médicas, ya que muestra un alto número de falsos positivos en ambientes no clínicos (baja especificidad)<sup>77</sup>. La escala *EDAH* (Escala de Conners revisada) de Farré y Narbona<sup>746</sup>, también validada en España, muestra como principal desventaja penalizar en gran medida las preguntas referidas a problemas de conducta, por lo que es fácil que a un niño se le clasifique como “trastorno de conducta” en lugar de TDAH. Ambas están disponibles a través de TEA ediciones ([web.teaediciones.com](http://web.teaediciones.com)). El cuestionario *Vanderbilt* de la *NICHQ*, disponible en inglés y castellano, dispone de una versión para padres<sup>747</sup> y otra para profesores<sup>748</sup>. Además de ayudar a la detección del TDAH, incluye la evaluación de otras comorbilidades como el trastorno negativista desafiante (TND), el trastorno disocial, la ansiedad y la depresión<sup>749</sup>. Las *escalas de psicopatología general* son más amplias e inespecíficas y realizan una evaluación más general del paciente (**Tabla 1.6**). Son dignas de mención el *Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ)* de Goodman<sup>750</sup> y las *Escalas de Achenbach*<sup>751, 752</sup>. El primero, ampliamente utilizado y validado en población española, incluye cinco subescalas, una de ellas sobre hiperactividad, y está disponible gratuitamente en [www.sdqinfo.com](http://www.sdqinfo.com). El segundo se considera el referente entre las escalas de evaluación en psicopatología infantil, y está disponible a través de ediciones TEA. Su inconveniente es el elevado tiempo que supone su realización dadas las numerosas preguntas que contiene. En ocasiones, es necesario el empleo de *cuestionarios específicos de ansiedad y depresión*, entre otros, para la detección de comorbilidades o para su despistaje dentro del diagnóstico diferencial (**Tabla 1.7**).

▪ **Evaluación neuropsicológica:** nos brinda apoyo en la evaluación clínica, nos aporta información sobre la situación del paciente en cuanto a sus capacidades en las áreas de lectura, escritura, planificación, atención y flexibilidad cognitiva se refiere, nos permite orientar el diagnóstico diferencial y nos proporciona ayuda para el apoyo terapéutico. Destacamos el *Conners' Continuous Performance Test II (CPT II)*<sup>753</sup>, el *Stroop Colour-Word Interference Test*<sup>754</sup>, la *Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCR)*<sup>755</sup> y el *Test de Caras*<sup>756</sup> (**Tabla 1.8**). En muchas ocasiones es preciso realizar una evaluación psicométrica a través del *WISC-IV*<sup>757</sup> (**Tabla 1.8**), aunque en la actualidad está a disposición del pediatra de atención primaria la mayor parte de las veces, gracias al equipo de orientación psicopedagógica escolar. En la consulta es posible realizar una simple y rápida exploración cognitiva, aunque la comprensión de las preguntas planteadas y las respuestas dependen de la edad: pedir al paciente que relate un evento reciente (cumpleaños, película, actividad escolar), con el fin de conocer la fluidez, coherencia y organización de su lenguaje; evaluar la memoria, atención y concentración de nuestro paciente pidiéndole que siga una secuencia de tres pasos como, por ejemplo, repetir 4 palabras, recordarlas y volverlas a repetir en 5-10 minutos, o leer un texto y resumirlo; valorar la memoria a corto plazo preguntando a los padres si presenta dificultad para recordar

instrucciones en clase o tomar nota de mensajes telefónicos; observar la motricidad visuo-perceptiva al ofrecerle un lápiz y pedirle copiar símbolos y palabras; evaluar los cuadernos escolares y las evaluaciones dadas por los profesores. Las (**Tablas 1.9 y 1.10**) muestran, además, ejemplos de pruebas de evaluación psicopedagógica y de entrevistas estructuradas y semiestructuradas, respectivamente.

▪ **Pruebas complementarias:** sólo están indicadas en el caso de que dispongamos de una sospecha clínica razonable. Según la historia clínica se pueden realizar: hemograma, perfil férrico, metabolismo hepático, estudio hormonal tiroideo, electrocardiograma, estudio del sueño, electroencefalograma, análisis genético o pruebas de neuroimagen.

**Tabla 1.5.** Escalas de evaluación del TDAH<sup>758</sup>.

| <b>Título</b>                            | <b>Autor/Año</b>  | <b>Características</b>   | <b>Validación en España</b> |
|--|---|--|-----------------------------|
| <b>ADHD Rating Scale-IV</b>              | Du Paul et al.<br>1997 <sup>744</sup> ,<br>1998 <sup>743</sup>                          | Cribado y evaluación del TDAH.<br>De 5-18 años.<br>18 ítems.<br>Dos subescalas: inatención e hiperactividad y puntuación total.<br>Cada ítem representa cada uno de los criterios del TDAH según criterios DSM-IV.<br>Versión para padres y maestros.  | Validado.                   |
| <b>Escalas de Conners</b>                | Conners et al.<br>1989 <sup>759</sup> ,<br>1997 <sup>746</sup> ,<br>2008 <sup>760</sup> | Cribado y evaluación del TDAH.<br>Sensible a los cambios de tratamiento.<br>Tres versiones:<br>*1989: para niños de 3 a 17 años. Dispone de dos escalas para padres, amplia ( <i>CPRS-93</i> ) y abreviada ( <i>CPRS-48</i> ), y dos escalas para maestros, también en versión amplia ( <i>CTRS-39</i> ) y abreviada ( <i>CTRS-28</i> ).<br>*1997: 3-17 años. Dispone de iguales escalas que en el caso anterior, tanto para padres ( <i>CPRS-R, L80</i> y <i>CRPS-R, S-28</i> ), como para maestros ( <i>CTRS-R, L59</i> y <i>CTRS-T, S27</i> ).<br>*2008: para niños de 8 a 18 años. Dispone de escalas ampliada y abreviada para padres ( <i>Conners 3-P (L)</i> y <i>Conners 3-P (S)</i> ) y maestros ( <i>Conners 3-T (L)</i> y <i>Conners 3-T (S)</i> ), así como una versión autoadministrada para el paciente ( <i>Conners 3-SR</i> ). | No validado.                |
| <b>EDAH (Escala de Conners Revisada)</b> | Farré y Narbona<br>1997 <sup>746</sup>  | Cribado y evaluación del TDAH.<br>De 6 a 12 años.<br>20 ítems.<br>Dos escalas: hiperactividad-déficit de atención (que se subdivide en dos escalas) y trastornos de conducta.<br>Una versión sólo para maestros.   | Validado.                   |

|                               |   |   |                                    |
|-------------------------------|---|---|------------------------------------|
| <b>NICHQ<br/>Vanderbilt</b>   | Wolraich et al.<br>2003 <sup>747</sup> ,<br>2013 <sup>748</sup> | Cribado y evaluación del TDAH.<br>Permite el despistaje de otras comorbilidades.<br>De 6 a 12 años.<br>Disponible en inglés y castellano, existe una versión para padres (47 ítems) y otra para maestros (35 ítems).<br>Dispone de subescalas de inatención e hiperactividad, así como para síntomas relativos a trastorno de conducta, obsesivo-compulsivo y ansiedad/depresión. | Validado.                          |
| <b>Escalas<br/>Magallanes</b> | García-Pérez y<br>Magaz-Lago<br>2000 <sup>761</sup>             | Cribado del TDAH.<br>Dos versiones: padres (6-16 años) y maestros (6-12 años).<br>17 ítems.<br>Las puntuaciones indican la probabilidad de tener o no TDAH.<br>Tres subescalas: hiperquinesia-hiperactividad, déficit atencional y déficit de reflexividad.   | Validado.                          |
| <b>SNAP-IV</b>                | Swanson et al.<br>2003 <sup>762</sup>                           | Cribado y evaluación del TDAH.<br>Sensible a los cambios de tratamiento.<br>De 5 a 11 años.<br>18 ítems.<br>Dos versiones: padres y maestros.<br>Dos subescalas: inatención e hiperactividad/impulsividad; una puntuación total adaptada a criterios del DSM-IV.  | No validado en población española. |

**Tabla 1.6.** Escalas de psicopatología general<sup>758</sup>.

| <b>Título</b>   | <b>Autor/Año</b>               | <b>Características</b>  | <b>Validación en España</b> |
|---|--------------------------------|---|-----------------------------|
| <b>Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ)</b> | Goodman<br>1997 <sup>750</sup> | Cribado de psicopatología general.<br>Versiones para padres y profesores (3-16 años) y autoinforme para adolescentes (11-16 años).<br>25 ítems.<br>Cinco escalas: síntomas emocionales, problemas de conducta, hiperactividad/inatención, problema de relaciones con sus iguales y conducta psicosocial.<br>Disponible gratuitamente. | Validado.                   |

|  |  |   |                                    |
|--|--|---|------------------------------------|
| <b>Escalas de Achenbach</b>  | Achenbach et al. 1991 <sup>751</sup> , 2001 <sup>752</sup> | Cuestionario de psicopatología general. 1,5-5 años ( <i>CBCL, TRF</i> )/6-18 años ( <i>CBCL, TRF</i> ) y 11-18 años ( <i>YSRF</i> ).<br>112 ítems.<br>Ocho subescalas: ansiedad-depresión, retraimiento-depresión, quejas somáticas, problemas sociales, problemas de pensamiento, conducta agresiva y conducta opositora ante las normas. Se agrupan en dos factores de segundo orden: interiorizado y exteriorizado.<br>Tres versiones: padres ( <i>CBCL</i> ), profesores ( <i>TRF</i> ) y autoinforme ( <i>YSRF</i> ).  | No validado en población española. |
| <b>Sistema de Evaluación de la Conducta de Niños y Adolescentes BASC</b> | Reynolds y Kamphaus 1992 <sup>763</sup>                    | Conjunto de instrumentos para evaluar aspectos adaptativos de la conducta en niños y adolescentes.<br>3-6 años, 6-12 y 12-18 años.<br>Los ítems varían de 106 a 185 según la versión.<br>Diferentes escalas: exteriorizar problemas (agresividad, hiperactividad y problemas de conducta); interiorizar problemas (ansiedad, depresión, somatización); problemas escolares (atención, aprendizaje); otros problemas (atipicidad, retraimiento); habilidades adaptativas (adaptabilidad, liderazgo, habilidades sociales); otras habilidades adaptativas (para estudio); índice de síntomas comportamentales.<br>Cinco componentes: autoinforme(S), dos cuestionarios de valoración, uno para padres (P) y otro para tutores (T), una historia estructurada del desarrollo y un sistema de observación del estudiante. | Validado.                          |

**Tabla 1.7.** Evaluación psiquiátrica de la ansiedad y depresión<sup>758</sup>.

| Título                           | Autor/Año                  | Características  | Validación en España |
|----------------------------------|----------------------------|--|----------------------|
| <b>Child Anxiety Scale (CAS)</b> | Gillis 1980 <sup>764</sup> | Evalúa ansiedad.<br>6-8 años.<br>20 ítems.<br>El evaluador formula preguntas. El niño tiene en su hoja 20 imágenes con cuadrado y círculo al lado. Debe marcar círculo si la respuesta es afirmativa, y cuadrado si es negativa. Se evita el desinterés y las distracciones. | Validado.            |

|   |  |  |           |
|---|--|--|-----------|
| <b>Spence<br/>Children's<br/>Anxiety Scale<br/>(SCAS)</b>                 | Spence et al.<br>1997 <sup>765</sup> ,<br>1998 <sup>766</sup> ,<br>2003 <sup>767</sup> | Evalúa la severidad de los síntomas de ansiedad de acuerdo con los criterios de DSM-IV.<br>Validado en población española.<br>44 ítems, de los cuales 38 reflejan síntomas de ansiedad y 11 son ítems positivos para reducir el sesgo de respuesta negativa.<br>Seis subescalas: ansiedad de separación, fobia social, problemas obsesivo-compulsivos, pánico/agorafobia, ansiedad generalizada y daño físico.<br>Se les pide a los niños indicar la frecuencia con la que experimentan los síntomas en una escala de 0 a 3:<br>0-nunca, 1-ocasionalmente, 2-a menudo y 3-siempre.       | Validado. |
| <b>State-Trait<br/>Anxiety<br/>Inventory<br/>(STAIT)</b>                  | Spielberger<br>1983 <sup>768</sup>   | Evalúa ansiedad.<br>9-15 años.<br>20 ítems: A-E mide estado y A-R evalúa rasgo.<br>Los baremos se establecen en percentiles según sexo y edad escolar.   | Validado. |
| <b>Children's<br/>Depression<br/>Inventory<br/>(CDI)</b>                  | Kovacs 1992 <sup>769</sup> ,<br>ediciones<br>TEA <sup>770</sup>                        | Es el instrumento más utilizado y mejor aceptado por los expertos en depresión infantil.<br>Puede aplicarse como elemento de cribado en el caso de la población general y como herramienta diagnóstica si es una muestra clínica.<br>7-15 años.<br>27 ítems.<br>Dispone de dos escalas: disforia y autoestima negativa. Cada ítem tiene tres respuestas valoradas de 0 a 2, según la ausencia o gravedad de los síntomas.  | Validado. |
| <b>Cuestionario<br/>Español para<br/>la Depresión<br/>Infantil (CEDI)</b> | Rodríguez-<br>Sacristán y<br>Cardoze 1977,<br>1982 <sup>771</sup>                      | Evalúa depresión.<br>Dispone de dos versiones: CEDI-I, para niños entre 5 y 10 años, y CEDI-II, aplicable entre 11 y 16 años.<br>16 ítems.<br>Examina aspectos de la depresión: alteraciones del ánimo, de las funciones vegetativas, autoimagen y capacidad hedónica.<br>El CEDI-I es respondido por el padre/madre, mientras que el CEDI-II es respondido por el propio niño.<br>Según la puntuación obtenida, se clasifica el resultado en "no depresión" (si menos de 7), "depresión ligera" (entre 7 y 12), "depresión moderada" (entre 12 y 17) y "depresión grave" (mayor de 18). | Validado. |



**Tabla 1.8.** Pruebas de inteligencia y neuropsicológicas<sup>758</sup>.

| <b>Título</b>   | <b>Autor/Año</b>                                | <b>Características</b>  | <b>Validación en España</b> |
|---|---|---|-----------------------------|
| <b>WISC-IV y WISC-R</b>                                 | Wechsler 2005 <sup>757</sup>                    | Inteligencia. 6-16 años.  | Validado.                   |
| <b>Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT)</b>    | Kaufman A.S. y Kaufman N.L. 1990 <sup>772</sup> | Inteligencia. 4-90 años.  | Validado.                   |
| <b>STROOP, Test de colores y palabras</b>               | Golden 2001 <sup>754</sup>                      | Funciones ejecutivas. 7-80 años.  | Validado.                   |
| <b>CARAS (Percepción de Diferencias)</b>                | Thurstone y Yela <sup>756</sup>                 | Atención, percepción de diferencias (a partir de 6 años).   | Validado.                   |
| <b>Figura Compleja de Rey (FCR)</b>                     | Rey 2003 <sup>755</sup>                         | Funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, visuoconstructivas, memoria visual. 4 años-adultos.                          | Validado.                   |
| <b>D2. Test de Atención</b>                             | Brickenkamp y Zillmer 1998 <sup>773</sup>       | Atención. 8-18 años.  | Validado.                   |
| <b>Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV)</b>      | Magaz Lago y García Pérez <sup>774</sup>        | Atención sostenida y calidad atencional. Dispone de dos versiones: <i>EMAV-1</i> (5 a 8 años) y <i>EMAV-2</i> (de 9 a 18 años). | Validado.                   |
| <b>Conners' Continuous Performance Test II (CPT II)</b> | Conners et al. 2000 <sup>753</sup>              | Atención (a partir de 6 años).  | No validado.                |

**Tabla 1.9.** Pruebas de evaluación psicopedagógica<sup>758</sup>.

| <b>Título</b>   | <b>Autor/Año</b>                   | <b>Características</b>   | <b>Validación en España</b> |
|---|------------------------------------|--|-----------------------------|
| <b>Test de Análisis de Lectura y Escritura (T.A.L.E.)</b> | Cervera y Toro 1990 <sup>775</sup> | Escritura: caligrafía, copia, dictado y redactado.<br>Lectura de letras, sílabas, palabras y texto.<br>Comprensión lectora.<br>Hasta 4º de primaria. | Validado.                   |

|   |                                       |   |           |
|---|---------------------------------------|---|-----------|
| <b><i>Evaluación<br/>Procesos<br/>Escritura<br/>(PROESC)</i></b>                            | Cuetos et al.<br>2002 <sup>776</sup>  | Dictado de sílabas, palabras, pseudopalabras y frases.<br>Escritura de un cuento y redacción.<br>Para primaria.   | Validado. |
| <b><i>Evaluación de<br/>los Procesos<br/>Lectores en<br/>Primaria<br/>(PROLEC-R)</i></b>    | Cuetos et al.<br>2007 <sup>777</sup>  | Identificación de letras: nombre y sonido.<br>Diferenciar palabras y pseudopalabras.<br>Procesos léxicos, sintácticos y semánticos.<br>Para primaria.                             | Validado. |
| <b><i>Evaluación de<br/>los Procesos<br/>Lectores en<br/>Secundaria<br/>(PROLEC-SE)</i></b> | Cuetos y Ramos<br>2003 <sup>778</sup> | Emparejamiento dibujo-oración.<br>Comprensión de textos.<br>Estructura del texto.<br>Lectura de palabras, pseudopalabras.<br>Signos de puntuación.<br>Para primaria y secundaria. | Validado. |

**Tabla 1.10.** Entrevistas estructuradas y semiestructuradas<sup>758</sup>.

| <b>Título</b>  | <b>Autor/Año</b>                       | <b>Características</b>  | <b>Validación en España</b>        |
|--|--|---|------------------------------------|
| <b><i>Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC)</i></b>                                    | Shaffer et al.<br>1999 <sup>779</sup>  | Entrevista estructurada.<br>4-17 años ( <i>DISC-P</i> ) y 7-11 años ( <i>DISC-C</i> ).<br>Evalúa trastornos psicopatológicos en niños y adolescentes según DSM-IV.<br>Cuenta con dos versiones, para padres ( <i>DISC-P</i> ) y para el propio paciente ( <i>DISC-C</i> ).  | Validado.                          |
| <b><i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children (K-SADS)</i></b> | Chambers et al.<br>1985 <sup>780</sup> | Entrevista diagnóstica semiestructurada.<br>6-17 años.<br>Evalúa episodios pasados y actuales de psicopatología en niños y adolescentes, según criterios DSM-IV y DSM-III-R.<br>Varias secciones: sociodemográfica, preguntas cribaje para 46 categorías diagnósticas, suplementos diagnósticos y funcionamiento. | Validado.                          |
| <b><i>Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA-IV)</i></b>                          | Herjanic y Recih 1982 <sup>781</sup>   | Versión más reciente semiestructurada.<br>Dispone de versión para niños (6-12 años), adolescentes (13-17 años) y padres (6-17 años).<br>Evalúa un amplio grupo de trastornos psicopatológicos en población infantil y adolescente según criterios DSM-III y DSM-IV.   | Validado en español (Puerto Rico). |

**1.1.7.3. Diagnóstico diferencial.**

Como es de esperar, no todo niño con mal rendimiento académico, problemas de atención o inquietud es TDAH, por lo que es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden remedar esta sintomatología y ser confundidas con el trastorno<sup>736</sup>. Nos basamos en las recomendaciones recogidas en la Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de 2010<sup>736</sup>, fundamentada, a su vez, en las guías de la AAP<sup>737</sup>, la AACAP<sup>738</sup>, la NICE<sup>739</sup>, y las revisiones de Soutullo y Díez<sup>782</sup> y de Culpepper<sup>783</sup>.

La (Tabla 1.11) muestra los principales procesos que deben incluirse en el diagnóstico diferencial<sup>65,77,736</sup>. A veces es difícil realizar el diagnóstico debido a la superposición de síntomas y a que, hasta en el 70% de los casos, el TDAH se asocia a uno de estos trastornos, requiriéndose un tratamiento conjunto de ambos procesos<sup>65</sup>.

**Tabla 1.11.** Diagnóstico diferencial del TDAH <sup>65,77,736-739,782,783</sup>.

| <b>Variante de la normalidad</b>  |
|---|
| <b>Problemas pediátricos</b>  |
| <p>a) <i>Déficit sensorial</i>: visual, auditivo.</p> <p>b) <i>Déficit nutricional</i>: anemia ferropénica.</p> <p>c) <i>Problemas perinatales</i>: síndrome de alcoholismo fetal.</p> <p>d) <i>Trastornos neurológicos</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epilepsias: ausencias, <i>petit mal</i>, lóbulo temporal.</li> <li>• Secuelas de infecciones (meningitis) o traumatismos del SNC</li> <li>• Procesos expansivos y neurodegenerativos: neurofibromatosis, mucopolisacaridosis tipo III, esclerosis tuberosa.</li> <li>• Tics y Síndrome de Gilles de la Tourette.</li> <li>• Cefaleas.</li> </ul> <p>e) <i>Trastornos hormonales</i>: patología tiroidea.</p> <p>f) <i>Exposición a sustancias</i>: alcohol, tabaco, exceso de plomo, cannabis, anfetaminas.</p> <p>g) <i>Efectos secundarios de fármacos</i>: benzodiazepinas, fenobarbital, corticoides, antihistamínicos y antiarrítmicos.</p> <p>h) <i>Trastornos del sueño</i>: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) y síndrome de piernas inquietas (SPI).</p> <p>i) <i>Trastornos genéticos</i>: Síndrome de Turner, X frágil, Angelman, Williams, Fenilcetonuria.</p> |
| <b>Problemas psiquiátricos</b>  |
| <p>a) <i>Retraso mental</i>.</p> <p>b) <i>Trastorno generalizado del desarrollo (TGD), trastorno del espectro autista (TEA)</i>.</p> <p>c) <i>Trastornos de ansiedad</i>.</p> <p>d) <i>Trastornos del comportamiento</i> (trastorno negativista desafiante o trastorno de conducta).</p> <p>e) <i>Trastornos del humor no ligados a TDAH</i> (trastorno bipolar o depresión).</p> <p>f) <i>Estrés postraumático</i>.</p>  |
| <b>Problemas de aprendizaje</b>   |
| <p>a) <i>Trastornos del lenguaje y del habla</i>.</p> <p>b) <i>Trastornos de la coordinación motora</i>.</p>  |

---

## Problemas sociales y ambientales

---

- a) Abandono, abuso, maltrato infantil.
  - b) Infraestimulación/sobreestimulación.
  - c) Psicopatología en padres y maestros.
  - d) Estrés mantenido.
  - e) Altas capacidades.
  - f) Educación inadecuada.
  - g) Diferencias socioculturales.
- 

A modo de síntesis, el primer paso consiste en descartar que la conducta presentada por el paciente se encuentre dentro de la normalidad, mediante la valoración de la cantidad e intensidad de los síntomas, la permanencia en el tiempo y su impacto funcional en los diversos ambientes<sup>736</sup>. Desde el punto de vista médico, problemas de visión o de audición, procesos médicos agudos como los infecciosos y crónicos como anemia, hipotiroidismo o malnutrición, han de ser distinguidos<sup>77</sup>. También deben descartarse trastornos neurológicos del tipo epilepsia (especialmente ausencias), secuelas de traumatismo craneoencefálico, sueño insuficiente debido a trastornos del sueño (como trastornos respiratorios del sueño en niños roncadores habituales) o a un problema ambiental, y trastornos de tics. A modo de ejemplo, los pacientes con Síndrome de Tourette pueden experimentar distracción por la urgencia premonitória anterior a la aparición de tics, o por intentar inhibirlos<sup>77</sup>. La presencia de un déficit cognitivo y de trastornos del aprendizaje (verbal, no verbal, lectura, matemáticas, escritura) ha de ser añadida a nuestro diagnóstico diferencial<sup>77</sup>. Debe ser indagada la ingesta de determinados fármacos (fenobarbital, carbamazepina o, incluso, teofilina) y drogas (alcohol, cannabis), ya que puede reducir el nivel de atención<sup>77</sup>. No debieran ser olvidadas patologías de la esfera psiquiátrica, como trastornos de ansiedad, del humor, trastorno negativista desafiante (TND) sin TDAH, trastornos del espectro autista (TEA) y trastorno generalizado del desarrollo (TGD)<sup>77</sup>. Por último, pero no menos importantes por ello, han de ser considerados problemas de índole social, como secuelas de abandono o abuso del niño, una estimulación insuficiente o sobreestimulación excesiva en el ambiente familiar, o exigencias desmedidas para la edad del niño por parte de padres y profesores<sup>77</sup>.

### 1.1.8. Clasificación clínica.

#### 1.1.8.1. Clasificación clínica establecida por DSM-5 (APA).

a) Se reconocen *tres subtipos principales de TDAH según la presencia o ausencia de determinados criterios para cada síntoma nuclear*<sup>729</sup>:

- **TDAH con presentación predominantemente inatenta** (en inglés, **ADHD-I**)<sup>729</sup>: el déficit principal es la lentitud en el procesamiento de la información. Cumple los criterios completos para el déficit de atención según la edad, pero no así para la hiperactividad-impulsividad. Al no ser frecuentes los problemas de conducta o los conflictos en clase o en el colegio, el diagnóstico es más tardío y suele confundirse con trastornos del humor y la ansiedad. Se describen también como *sluggish cognitive tempo* (“tiempo cognitivo lento”)<sup>729</sup>. Su prevalencia es del 30% en niñas y del 16% en niños<sup>65</sup>.

- **TDAH con presentación predominantemente hiperactiva/impulsiva** (en inglés, **ADHD-HI**)<sup>729</sup>: es el menos frecuente (alrededor del 10-15% de los casos). Sólo cumple criterios completos de hiperactividad/impulsividad según la edad. Es más común en niños en etapa preescolar y es el precursor evolutivo del subtipo combinado<sup>65</sup>.

▪ **TDAH con presentación combinada** (en inglés, **ADHD-C**)<sup>729</sup>: cumple criterios completos (en función de la edad) tanto para inatención como para hiperactividad/impulsividad. Es el más frecuente, con una prevalencia del 60% en el sexo femenino y del 80% en los varones<sup>65</sup>.

▪ La clasificación DSM-5 sostiene el concepto de heterogeneidad fenotípica, ya que, como hemos comentado anteriormente, codifica otras categorías adicionales como **Otro trastorno por déficit de atención con hiperactividad especificado** y **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado**<sup>729</sup>. Como detalle a mencionar, el grupo de trabajo del DSM-5 sugiere, en 2010, la importancia de reconocer un subgrupo de pacientes que presentan sustancialmente síntomas de inatención, pero ninguno o muy escasos síntomas de hiperactividad/impulsividad (por ejemplo, menos de 3 síntomas)<sup>784</sup>. Este subgrupo se reconoce inicialmente como **TDAH con presentación restrictiva-inatenta** (en inglés, **ADHD-RI**), pero no es incluido posteriormente en la clasificación al ser consensuada la necesidad de investigaciones adicionales<sup>785</sup>. Hoy día, estudios publicados aportan razones para su consideración como un grupo aparte, debido a diferencias en el perfil neuropsicológico<sup>786</sup>, en los datos aportados por la neuroanatomía funcional (RMNf) e incluso en los polimorfismos genéticos del sistema dopaminérgico<sup>785</sup>.

**b) DSM-5 también reconoce niveles de gravedad según la afectación funcional** que los síntomas son susceptibles de provocar en la vida del paciente<sup>729</sup>:

▪ **Leve**<sup>729</sup>: están presentes pocos síntomas además de los requeridos para el diagnóstico, y la deficiencia que ocasionan en el hogar, escuela, trabajo o ambientes sociales es mínima<sup>65</sup>.

▪ **Severo**<sup>729</sup>: presentan numerosos síntomas adicionales a los criterios exigidos para el diagnóstico, o bien los síntomas son muy acentuados e incapacitan de forma extrema al paciente en los diferentes ámbitos<sup>65</sup>.

▪ **Moderado**<sup>729</sup>: un nivel intermedio de limitación funcional entre los dos anteriores<sup>65</sup>.

Otro aspecto importante a considerar es la variación que pueden experimentar tanto la gravedad como la presentación clínica del TDAH durante la evolución del paciente<sup>65</sup>. Esto incluye la remisión parcial del TDAH, que se confirmaría con un número menor de síntomas en comparación con los presentados cuando es diagnosticado inicialmente, siempre que hubiesen sido mantenidos durante los últimos 6 meses<sup>65</sup>.

#### 1.1.8.2. Clasificación clínica establecida por CIE-10 (OMS).

La clasificación clínica establecida por la CIE-10, siguiendo la codificación F90, como se muestra en la (**Figura 1.6**), reconoce básicamente los mismos subtipos, aunque los criterios para definir uno u otro difieren de la clasificación DSM-5, como se ha mencionado en el apartado anterior.

Presentación predominante con falta de atención (F90.0)  
Presentación predominante hiperactiva/impulsiva (F90.1)  
Presentación combinada (F90.2)  
Otro trastorno por déficit de atención con hiperactividad especificado (F90.8)  
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado (F90.9)

**Figura 1.6.** Categorías diagnósticas de TDAH según DSM-5 (entre paréntesis mostramos la codificación de acuerdo a la clasificación CIE-10)<sup>65</sup>.

Define además una categoría separada, conocida como **Trastorno Hiperquinético de la Conducta**<sup>730</sup>, cuando además de los tres síntomas se asocia una alteración de la conducta, y es

excluyente para TDAH<sup>787</sup>. Esta categoría es equivalente a una forma muy grave de TDAH en el DSM-5<sup>65</sup>.

### **1.1.9. Tratamiento.**

El tratamiento de elección en el TDAH se denomina *tratamiento multimodal*, e implica la realización de distintas modalidades terapéuticas por diferentes profesionales. Por un lado, incluye el tratamiento farmacológico, dirigido hacia los síntomas nucleares de TDAH, y por otro, el tratamiento psicológico o también llamada *intervención psicosocial*<sup>788</sup>, enfocado hacia los problemas secundarios y comórbidos asociados al TDAH<sup>736</sup>.

Aunque el tratamiento farmacológico es el más eficaz para reducir los síntomas centrales del TDAH<sup>789</sup>, no presenta iguales resultados para el manejo de las habilidades sociales. Es por ello que se hace necesario, al igual que ocurre cuando existen otras comorbilidades añadidas, asociar otras intervenciones terapéuticas además de la farmacológica<sup>790,791</sup>. El gran ensayo clínico MTA (*Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*) arroja dos importantes conclusiones: la primera es que el tratamiento farmacológico únicamente con metilfenidato es más eficaz que el tratamiento psicológico exclusivo; y la segunda, sostiene que la terapia combinada con metilfenidato e intervención psicopedagógica es la que alcanza mejores resultados<sup>790</sup>. Por tanto, la recomendación del Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud<sup>736</sup> es la de instaurar un tratamiento combinado en niños y adolescentes con TDAH moderado o grave, que incluya el tratamiento psicológico conductual, el farmacológico, y la intervención psicopedagógica en el colegio.

#### **1.1.9.1. Tratamiento psicopedagógico.**

La intervención psicosocial comprende un conjunto de programas enfocados hacia la mejora del mecanismo atencional y el rendimiento escolar, el establecimiento de limitadores efectivos en las manifestaciones conductuales del paciente<sup>792</sup> y la disminución de la probabilidad de aparición de trastornos comórbidos, o la atenuación de sus síntomas una vez establecidos<sup>110</sup>. Este tipo de tratamiento toma en consideración la actitud del paciente, sus pensamientos, afectos y comportamientos, el entorno social en que vive y su nivel de desarrollo<sup>793</sup>.

A continuación describimos las diversas modalidades de intervención psicosocial:

##### **a) Psicoeducación en el TDAH:**

Denominamos así a la estrategia consistente en aportar la mejor información sobre el TDAH al paciente, a los padres y a los educadores, con criterios de utilidad y veracidad científica<sup>792</sup>. El objetivo es puntualizar en los aspectos más importantes del trastorno y aclarar posibles ideas preconcebidas acerca del mismo<sup>794, 795</sup>. Los puntos a destacar son:

- Evitar la atribución de culpas a la familia y los profesores. El TDAH no es producto de determinados modelos educativos ni patrones de enseñanza, aunque éstos puedan matizar su expresión clínica.
- Explicar el TDAH como un trastorno neurobiológico en el que las manifestaciones clínicas no son desarrolladas voluntariamente por el paciente.
- Incidir en el carácter exclusivamente clínico del diagnóstico, no basado en pruebas o exámenes complementarios.
- Insistir en la conveniencia de iniciar las intervenciones terapéuticas lo más temprano posible, ya que un retraso en el tratamiento aumenta el riesgo de comorbilidades y de un curso evolutivo más tórpido.
- Matizar la posibilidad de manejar el TDAH desde atención primaria, remitiendo el paciente a otros especialistas cuando la evolución clínica lo precise.

Podemos recomendar numerosos recursos específicos para pacientes, padres y educadores, tanto vía telemática como a través de manuales, a fin de mejorar su conocimiento sobre el trastorno<sup>792</sup>:

- Recursos telemáticos: la página web de la “Federación Española de Asociaciones de Ayuda al Déficit de Atención e Hiperactividad (feadah)” ([www.feadah.org](http://www.feadah.org)); las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría sobre el TDAH en español ([www.cdc.gov/ncbddd/spanish/adhd/guidelines.html](http://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/adhd/guidelines.html)); otros posibles enlaces explicativos sobre TDAH son [www.tdahytu.es](http://www.tdahytu.es), [www.comunidad-tdah.com](http://www.comunidad-tdah.com) y [www.trastornohiperactividad.com](http://www.trastornohiperactividad.com).

- Manuales para padres y educadores: “Déficit de atención con hiperactividad: manual para padres y educadores” (autora: Isabel Orjales Villar)<sup>796</sup>; “El alumno con TDAH. Guía Práctica para Educadores” (autora: Beatriz Mena Pujol)<sup>794</sup>; “Convivir con niños y adolescentes con TDAH” (autor: César Soutullo Esperón)<sup>797</sup>; “Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: Guía para padres y educadores” (autor: Rafael de Burgos Marín)<sup>795</sup>; “El niño con Trastorno por Déficit de Atención y/o Hiperactividad. Guía Práctica para padres” de la fundación *Feadah* ([www.feadah.org](http://www.feadah.org)).

También es de utilidad informar de algunos aspectos prácticos sobre el manejo en casa del paciente desde el momento del diagnóstico, lo que se denomina *ajuste general del niño a su entorno*<sup>796, 798, 799</sup>:

- Fraccionar la información dada al paciente, con orden, y evitando transmitir más de un comando al mismo tiempo<sup>796</sup>.

- Organizar gradualmente las tareas según la capacidad de realización. Permitir un tiempo para la asimilación y el procesamiento antes de solicitar una nueva<sup>796, 798</sup>.

- Establecer rutinas en la vida diaria, tanto en las horas de levantarse y acostarse, como en el horario de comidas, ocio y deberes escolares. El lugar de estudio ha de ser siempre el mismo<sup>796</sup>.

- Limitar estímulos redundantes o innecesarios (ruidos, excesivos juguetes), a fin de disminuir posibles interferencias durante la realización de tareas que requieren esfuerzo mental<sup>796</sup>.

- Permanecer sentados cerca del profesor, con repeticiones frecuentes o recordatorios de lo que se le solicita (por ejemplo, notas escritas)<sup>796, 799</sup>.

En ocasiones se pueden llevar a cabo programas de *entrenamiento para padres* con esta finalidad, conocidos como *Triple P (positive parenting program)*, desarrollados por medio de un número específico de sesiones y, habitualmente, de forma grupal<sup>800</sup>.

### ***b) Terapia conductual:***

La terapia conductual o cognitivo-conductual constituye el tratamiento no farmacológico más eficaz<sup>801, 802</sup>. Está indicada como tratamiento inicial en niños y adolescentes cuando<sup>736, 791, 793</sup>: los síntomas son leves, el impacto del TDAH es mínimo, el diagnóstico es aún incierto, el empleo de medicación es rechazado por los padres, existe divergencia en la referencia de los síntomas entre ambos padres o entre los padres y los profesores, o en el caso de pacientes menores de 5 años. Ha de emplearse de forma precoz, ya que su eficacia es mayor en escolares que en adolescentes, y en el momento en que los problemas conductuales se están iniciando<sup>792</sup>.

La terapia conductual se basa en el análisis funcional de la conducta mediante la identificación de los factores que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la conducta inadecuada, en el refuerzo positivo y en la sanción en función del comportamiento llevado a cabo. Su objetivo es, por un lado, reforzar la conducta deseada y, por otro, eliminar la inadecuada.

Las técnicas empleadas incluyen cuatro tipos de aprendizaje: la respuesta condicionada, el condicionamiento operante, la modificación de la conducta y el aprendizaje social<sup>803</sup>.

Antes de iniciar la terapia, se han de registrar las conductas<sup>804</sup> por parte de los padres o bien de los educadores y tutores, a fin de conocer: las características de la conducta anómala y sus particularidades importantes; la intensidad de los síntomas, incluyendo consistencia y frecuencia; la mejoría o el empeoramiento en la expresión de los síntomas en relación con el entorno; y la evolución a lo largo del tiempo.

Una vez identificadas las conductas problemáticas, se planifican las estrategias a llevar a cabo, considerando varias particularidades<sup>792, 805, 806</sup>:

- La terapia debe ser aplicada de forma continua, sin opción a descanso (como por ejemplo, fin de semana), por el riesgo de retroceder en los objetivos logrados.
- Es necesaria una coordinación en las estrategias llevadas a cabo, de forma que sean aplicadas en todos los entornos (escolar, familiar...).
- La terapia ha de ser individualizada según el paciente y sus principales dificultades, reevaluando periódicamente la efectividad de la intervención. Debe considerar, además, los factores del entorno (aspectos socioeconómicos y culturales) y factores inherentes al niño y adolescente (temperamento, nivel madurativo).
- Es conveniente recordar al paciente que la estrategia seguida es para favorecer su aprendizaje, no es llevada a cabo con intenciones de castigo o porque no se le muestre cariño en el entorno familiar.

La terapia conductual debe ser aplicada a través de los padres (o tutores legales del menor) y educadores, tras recibir un entrenamiento adecuado por parte de los profesionales<sup>792</sup>. La evaluación del tratamiento psicológico debe ser monitorizada igualmente por un médico<sup>94</sup>.

Existen diversas técnicas conductuales, aunque describiremos las más importantes<sup>804-806</sup>:

- *Reforzadores o premios*: constituyen aquellos elementos asociados a la ejecución de conductas adecuadas, con el objetivo de incrementar la probabilidad de su aparición. Pueden ser *tangibles* (por ejemplo, un pequeño regalo material asociado a una conducta positiva) o *intangibles* (un halago o caricia).

- *Economía de fichas*: se sirve de la entrega de reforzadores o premios por medio del registro de las conductas positivas en un calendario. Cada conducta positiva es señalada con una marca, y cuando se supera determinado número de ellas, se hace entrega de un premio. El tipo de premio y el número de señales necesarias para su obtención han de ser pactados previamente con el paciente.

- *Castigos*: deben reservarse para aquellas conductas significativamente inadecuadas, ya que los niños con TDAH se acostumbran con facilidad a ellos. En general, debe recurrirse a ellos lo menos posible, y en caso de hacerlo, han de ser de corta duración. Recomendamos formularlos evitando descalificaciones sobre el niño (“esto está mal” mejor que “eres malo”), y añadiendo un componente emocional (por ejemplo, “tus padres estamos muy tristes por lo que has hecho”).

- *Técnica de extinción*: empleada para eliminar conductas erróneas, concretamente episodios explosivos o intrusivos que provocan conflictos con educadores o familiares. Consiste en ignorar la conducta llevada a cabo por el niño desde su comienzo (por ejemplo, ignorar conductas negativas y desafiantes que puede adoptar el niño en determinadas situaciones con el fin de captar la atención de los demás. como por ejemplo una reunión familiar).

- *Técnica del contrato de contingencias*: consiste en la elaboración de un documento (*contrato*) que recoge los resultados de una negociación. Se establece después de que el educador o familiar discuta con el paciente acerca de un asunto sobre el existen opiniones divergentes. Una vez realizada la negociación, se plasman por escrito los resultados de la misma con las concesiones que las dos partes han pactado, además de las consecuencias en el caso de que una de las partes incumpla el contrato, y se firma el documento por ambos intervinientes. Esta técnica es especialmente útil en el caso de adolescentes (por ejemplo, pactar acerca de los



cambios de conducta que han de producirse para poder asistir al viaje de fin de curso), siempre que se muestre constantemente visible (como colgado en su cuarto).

La utilización de varias técnicas de forma simultánea incrementa la probabilidad de éxito en la modificación de la conducta problemática<sup>792</sup>.

**c) Terapia cognitivo-conductual:**

Está centrada en la influencia ejercida por las distorsiones cognitivas sobre la aparición, el desarrollo y la persistencia de síntomas psicopatológicos. Se basa en la enseñanza de estrategias de autocontrol y resolución de problemas al paciente con TDAH, con el objetivo de normalizar la conducta y los sentimientos del sujeto por medio del cambio en su concepción de la realidad. Concede especial interés, por tanto, a las ideas y creencias que marcan la forma de interpretar la realidad. Por otro lado, favorece el aprendizaje de conductas sociales (*entrenamiento en habilidades sociales*) con el fin de promover el desempeño del paciente en las relaciones interpersonales. Es una técnica especialmente eficaz en el TDAH comórbido con trastornos emocionales, siempre que exista colaboración real por parte de los padres<sup>803</sup>.

Las técnicas más empleadas son:

- *Técnicas de autocontrol*: su finalidad es que el paciente adquiera el rol de ser el propio organizador de su comportamiento y sea consciente de su responsabilidad en este proceso de cambio. Supone el modelo de intervención más participativo y requiere una concienciación previa del menor acerca de las ventajas personales que su esfuerzo en esta terapia le puede aportar<sup>803</sup>. Los pasos a seguir son<sup>803</sup>: *autoevaluación* de la propia conducta por parte del menor; *autoesfuerzo* y *autocastigo*, determinación del premio o castigo correspondiente por parte del menor, siempre que su conducta sea emitida libremente, sin coacción, y que el refuerzo positivo o negativo sea autoadministrado; *autoatribuciones* o el grado en el que un refuerzo o castigo por una determinada conducta es asignado a sucesos sobre los que ejerce cierta influencia personal, más que a factores externos.

- *Técnica autoinstruccional*: consiste en la instauración de verbalizaciones internas por parte del menor en el momento de afrontar una tarea, siguiendo un modelo dado por el terapeuta, lo que le permite generar estrategias y mediadores que pueden generalizarse y servir de autorregulación del comportamiento<sup>803</sup>.

**d) Apoyo escolar:**

Es un programa individualizado destinado a la resolución o atenuación de las dificultades que tienen lugar en el ámbito escolar, por medio de técnicas diversas como adaptaciones en el aula, entrenamiento para docentes, técnicas de modificación de conductas y presentación de tareas, entre otros ejemplos. Si existen trastornos de aprendizaje, ha de llevarse a cabo un tratamiento pedagógico de enseñanza en las competencias académicas alteradas, y si las consecuencias son muy significativas, los colegios deben emprender adaptaciones específicas<sup>796, 807, 808</sup>.

Las técnicas más frecuentemente llevadas a cabo en pacientes TDAH son, de forma general:

- Adaptaciones en las técnicas de evaluación, mediante la adaptación de las pruebas de aprendizaje (exámenes, controles). No implica modificación de los criterios de evaluación ni de los elementos del currículum académico oficial<sup>808</sup>.

- Pautas de mejora de la atención, como mantener al niño sentado cerca del profesor durante la clase y el establecimiento de un contacto visual frecuente con el mismo durante las explicaciones<sup>792</sup>.

▪ Pautas de favorecimiento de la comprensión. Para ello han de emplearse instrucciones claras y sencillas, ha de verificarse la comprensión de lo expuesto por parte del alumno y ha de ofrecerse la oportunidad para formular preguntas<sup>792</sup>.

▪ Medidas de optimización del trabajo diario: presentación de trabajos por medio del uso de otros formatos (ordenador, diagramas, dibujos); subrayado de los contenidos; realización de tareas novedosas (presentación de ejercicios a color); tiempo adicional para tareas escritas<sup>808</sup>.

Comunidades autónomas como Navarra, Canarias, La Rioja y Cataluña disponen de protocolos de actuación en ambientes educativos ante los alumnos con TDAH<sup>796,808</sup>. Entre otros aspectos, coinciden en la recomendación de ofrecerles realizar los exámenes escritos de forma oral o mediante el uso de ordenador, excepto en las áreas de lectura y escritura de las asignaturas de Lengua Castellana y Literatura y Lengua Extranjera. Sugieren también la realización de las pruebas escritas en dos sesiones como mínimo, mostrando flexibilidad en la duración por si es necesario tiempo adicional. Las preguntas de los exámenes deben presentarse por escrito y evitar su copia o dictado, así como incluir preguntas o ítems de un mismo tipo o estrechamente relacionados para evitar error o confusión. Durante el examen se recomienda que sean recordadas las recomendaciones de control del tiempo y repaso de lo realizado antes de entregar el examen. Las fechas de los exámenes han de avisarse con suficiente antelación. Por último, la evaluación ha de ser continua y no contar sólo con exámenes finales, en consonancia con lo recogido en la normativa de evaluación de la enseñanza básica<sup>796,807</sup>.

Respecto al pediatra de atención primaria, quien en muchos casos es el primer profesional que recibe al niño con TDAH, sus funciones han de ser: coordinar las distintas estrategias terapéuticas que componen el tratamiento multimodal del TDAH; aportar la información necesaria acerca del TDAH según la evidencia científica disponible, recomendando manuales y páginas web apropiados; realizar una aproximación terapéutica inicial adecuada, mediante el empleo de terapia farmacológica y psicopedagógica; establecer las recomendaciones para el ajuste general del niño a su entorno; derivar a las familias a programas de recursos especializados presentes en la zona, como asociaciones de pacientes con TDAH y talleres organizados por la Consejería de Sanidad; informar y asesorar acerca de aquellas medidas terapéuticas sin efectividad clínica demostrada<sup>792</sup>.

### 1.1.9.2. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico constituye el tratamiento de elección en niños y adolescentes con TDAH moderado y grave<sup>739, 809</sup>. Los fármacos de primera línea aprobados por la FDA y por la EMEA quedan recogidos en la (Tabla 1.12), y pueden diferenciarse en estimulantes y no estimulantes.

**Tabla 1.12.** Agentes farmacológicos aprobados por la FDA/EMEA para el TDAH<sup>9</sup>.

| Psicoestimulantes           | No estimulantes |
|-----------------------------|-----------------|
| Metilfenidato               | Atomoxetina     |
| Dextroanfetamina            | Guanfacina      |
| Metanfetamina               | Clonidina       |
| Lisdexanfetamina dimesilato |                 |

Aquellos aprobados en España son metilfenidato y lisdexanfetamina entre los estimulantes, y la atomoxetina como no estimulante<sup>109</sup>. Es conveniente considerar ambas líneas de fármacos para ajustar el tratamiento de acuerdo a las necesidades del paciente según su edad,

la gravedad de los síntomas, su repercusión funcional y las preferencias tanto del paciente como de la familia<sup>810</sup>.

❖ **Psicoestimulantes:**

Son psicofármacos simpaticomiméticos que aumentan la actividad y el nivel de alerta del SNC. Presentan una estructura y mecanismo de acción similar a las catecolaminas, DA o NA<sup>811</sup>.

Se administran por vía oral y se absorben a nivel gastrointestinal. Al ser lipofílicos atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica<sup>812</sup>, con un rápido comienzo de su acción. El metilfenidato de liberación inmediata alcanza su pico plasmático en 1-2 horas y presenta una vida media de 3 a 6 horas, más breve que la dextroanfetamina. Su efecto terapéutico dura entre 4 y 6 horas (aproximadamente unas 13 horas en el caso de la dextroanfetamina), iniciándose a los 30-60 minutos de su administración, alcanzando el pico a las 1-2 horas y disipándose en 2 a 6 horas después<sup>109</sup>. El metilfenidato sufre metabolismo hepático mediante desesterificación, sin ser interferido por los inhibidores del citocromo P450, y convirtiéndose en el metabolito inactivo ácido ritalínico. En 12 a 24 horas es eliminado el 100% del fármaco, en su mayor parte por vía renal<sup>109</sup>.

Si bien el mecanismo de acción no es completamente conocido, los psicoestimulantes parecen producir un incremento de las concentraciones de DA y NA en el espacio sináptico. Mientras el metilfenidato impide su recaptación en la neurona presináptica, especialmente de DA, la dextroanfetamina incrementa la liberación de ambas monoaminas al espacio intersináptico desde la neurona presináptica, así como inhibe la degradación del neurotransmisor en la vesícula presináptica<sup>811</sup>. La elevación de DA en el núcleo estriado, el núcleo *accumbens* y el córtex prefrontal consigue, respectivamente, efectos a nivel motor, en el sistema de recompensa, y en los circuitos de la atención y de la memoria<sup>109</sup>. Además de mejorar los síntomas nucleares del TDAH, favorecen las funciones cognitivas, de interacción social y disminuyen la agresividad<sup>812</sup>. El tamaño del efecto en el caso del metilfenidato es de 0,9 a 1, con una tasa de respuesta positiva del 60-75% de los pacientes con TDAH<sup>813</sup>.

**a) Metilfenidato (MTF):**

Se presenta en diversas formulaciones: en forma de liberación inmediata (Rubifén®, Medicebrán®); en cápsulas de liberación modificada en pellets 50:50 (Medikinet®) y 30:70 (Equasym®); en forma de liberación prolongada por sistema osmótico OROS-Metilfenidato 22:78 (Concerta®); en tabletas Metilfenidato Sandoz®; en la forma dextro-metilfenidato (Focalin®) y en parches transdérmicos (Daytrana®), si bien estas dos últimas no están disponibles en España<sup>647, 739</sup>.

La dosis eficaz en niños está entre 1 y 2 mg/kg/día, con una dosis máxima de 60 mg/día de MTF de liberación inmediata. No obstante, la cantidad debe ajustarse según la eficacia y tolerancia del paciente, aumentándola gradualmente cada pocos días<sup>109</sup>.

▪ **Metilfenidato de liberación inmediata (Rubifén® y Medicebrán®):** se encuentra disponible en comprimidos divisibles de 5, 10 y 20 mg. Su efecto dura unas 4 a 6 horas, con lo que requiere de al menos dos dosis a lo largo del día, e incluso tres en la mayoría de los pacientes (**Figura 1.7**). Debemos ajustar la dosis con incrementos semanales de 5 mg/toma hasta llegar a la dosis eficaz, aunque en ocasiones podemos requerir ascensos más rápidos en la dosificación inicial (cada 4-5 días) si la sintomatología es muy intensa<sup>109,736,813</sup>. Las principales ventajas que aporta esta formulación son: un ajuste fino y flexible de la dosis; la posibilidad de complementar la dosis de otras formas galénicas, como el MTF de liberación prolongada, en momentos concretos del día (por ejemplo, para prolongar su efecto durante la tarde o adelantar su inicio de acción en la mañana); y su precio, que es el más bajo de todas las formulaciones.

Sin embargo, aparte de dificultar la adherencia terapéutica por tener que ser administrado hasta tres veces al día y presentar riesgo de estigmatización al tener que ingerir una dosis en horario escolar, su principal inconveniente es su “efecto on-off” (“efecto rebote”), es decir, la reaparición de los síntomas al desaparecer el efecto a las pocas horas tras su administración<sup>814</sup>.

- **Metilfenidato en cápsulas de liberación modificada 50:50 (Medikinet®):** disponible en España desde 2007, se presenta en cápsulas de 5, 10, 20, 30 y 40 mg. Se trata de cápsulas rellenas con dos tipos de gránulos (pellets), un 50% son de liberación inmediata, y el otro 50%, de liberación prolongada (**Figura 1.7**). Los gránulos de liberación inmediata se absorben en el pH ácido del estómago, y los de liberación prolongada en el ambiente del pH más básico del intestino delgado. Es por ello que la toma de antiácidos y bicarbonato puede retrasar la absorción de la fase de liberación inmediata, y el tránsito intestinal lento, la fase de liberación prolongada<sup>814</sup>. El primer pico terapéutico tiene lugar a las 1,5 horas, y el segundo, a las 4 horas<sup>814</sup>, con un efecto total de 8 horas<sup>812</sup>. La dosis inicial es de 10 mg/día en una toma diaria por la mañana, aumentando en 10 mg/día cada 6-8 días según respuesta clínica y tolerancia. La dosis máxima es de 100 mg/día<sup>814</sup>, y la equivalencia es de 1:1 con el MTF de liberación inmediata<sup>812</sup> (**Tabla 1.13**). Las cápsulas se pueden abrir y espolvorear en alimentos semisólidos para aquellos niños que no saben tragar cápsulas, lo cual representa una ventaja frente a otras formas galénicas<sup>109, 736, 813</sup>. Otra característica de provecho es que es probable que induzcan menos insomnio de conciliación puesto que su efecto finaliza antes que el del MTF de liberación prolongada OROS, aunque aún no ha sido comprobado en estudios. Como inconvenientes, su precio es elevado y la duración intermedia del efecto terapéutico requiere en ocasiones la administración de dos tomas diarias, dificultando así su adherencia<sup>814</sup>.

- **Metilfenidato en cápsulas de liberación modificada 30:70 (Equasym®):** disponible en España desde 2013, las cápsulas son de 10, 20, 30, 40 y 50 mg. Al igual que el Medikinet®, son cápsulas de liberación mixta, pero en este caso los gránulos de liberación inmediata representan un 30%, y los de liberación prolongada, un 70%. La duración del efecto es, igualmente, de 8 horas (**Figura 1.7**). La equivalencia es de 1:1 con el MTF de liberación inmediata y con el MTF de liberación prolongada 50:50 (**Tabla 1.13**)<sup>109, 736, 813</sup>. Comparte con el Medikinet® las ventajas de poder abrir y espolvorear las cápsulas en el caso de niños con problemas de deglución, y de ser útiles en aquellos que requieren mayor control en el horario escolar y/o con problemas de insomnio de conciliación<sup>814</sup>.

- **Metilfenidato de liberación prolongada OROS 22:78 (Concerta®):** las presentaciones disponibles en España, desde el año 2004, son cápsulas de 18, 27, 36 y 54 mg. Su característica principal es estar recubiertas de MTF de liberación inmediata (aproximadamente un 22% de la dosis total), y rellenas de MTF de liberación lenta (alrededor de un 78% del total), con un efecto prolongado de hasta 12 horas<sup>814</sup>. Su efecto terapéutico comienza en 1 hora, con un segundo pico a las 6 horas (**Figura 1.7**). Se administra una vez al día por la mañana. La dosis inicial suele ser de 18 mg/día, con aumentos paulatinos (de 18 mg/día) cada 6-8 días en función de la respuesta clínica y la tolerancia del paciente. Según recomiendan la mayoría de las guías clínicas, la dosis máxima es de 72 mg/día, aunque a veces son precisas (y también seguras y efectivas) dosis superiores<sup>814</sup>. Desde 2014, hay un genérico llamado Metilfenidato-Sandoz® en cápsulas de 36 y 54 mg. En teoría es bioequivalente a Concerta®, pero el sistema de liberación no es OROS (osmótico). No obstante, si se realiza el cambio de un medicamento a un genérico y el efecto terapéutico no es el mismo, se ha de volver al medicamento original<sup>812</sup>. La presentación del MTF de liberación prolongada presenta diversas ventajas: en primer lugar, debido a su liberación gradual, el pico plasmático no es tan elevado ni es alcanzado tan rápidamente en comparación con el MTF de liberación inmediata, por lo que presenta menos riesgo de efecto rebote y de taquifilaxia; en segundo lugar, su efecto terapéutico paulatino hace que el riesgo de abuso, en caso de consumir dosis por encima de las prescritas,

disminuya; la tercera ventaja es que, al ser administrado una vez al día, favorece la adherencia terapéutica y disminuye el riesgo de estigmatización, ya que no requiere ser administrado en el medio escolar; por último, su precio es asequible. Como inconvenientes, ha de mencionarse que las pastillas se deben deglutir enteras y no se pueden abrir ni cortar, además de que el sistema de liberación prolongada por mecanismo osmótico depende del tránsito intestinal, y si éste está muy acelerado, puede no dar tiempo a que se absorba completamente la dosis<sup>814</sup>. La equivalencia de dosis entre MTF-OROS y MTF de liberación inmediata no es exactamente 1:1. Se establece que para calcular la equivalencia más exacta la dosis de Concerta® debe multiplicarse por 0,22 (para calcular el 22% de la dosis que se libera de forma inmediata), y posteriormente por 3 (porque sería igual a dar esa dosis de acción corta 3 veces al día). Así, por ejemplo, una dosis de 18 mg/día de Concerta® equivale a una dosis aproximada de Rubifén de 12 mg/día (Tabla 1.13)<sup>814</sup>.

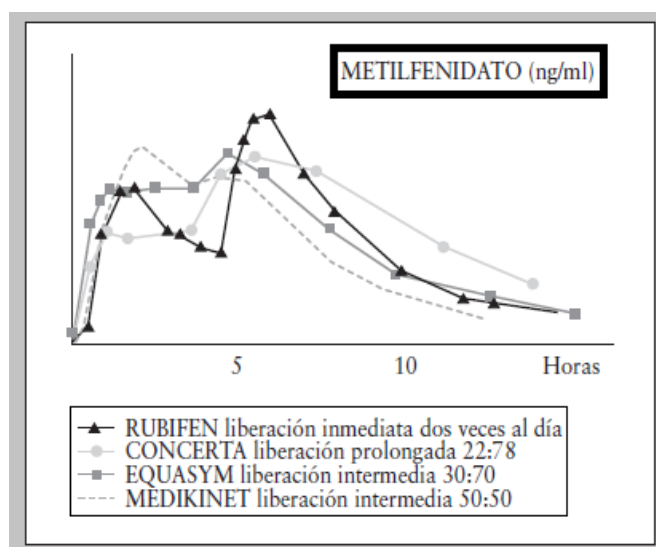


Figura 1.7. Perfil farmacocinético de las diferentes posologías de metilfenidato<sup>811</sup>.

Tabla 1.13. Equivalencias aproximadas de dosis (en mg) en las tomas de desayuno, almuerzo (13:00 horas) y merienda (17:00 horas).

| Rubifén®/Medicebrán® | Medikinet® | Concerta® |
|----------------------|------------|-----------|
| 5-5-0                | 10-0-0     |           |
| 5-5-5-0              |            | 18-0-0    |
| 10-10-0              | 20-0-0     | 27-0-0    |
| 10-10-10-0           | 30-0-0     | 36-0-0    |
| 15-15-0              | 30-0-0     |           |
| 20-20-0              | 40-0-0     | 54-0-0    |
| 15-15-15-0           |            | 54-0-0    |

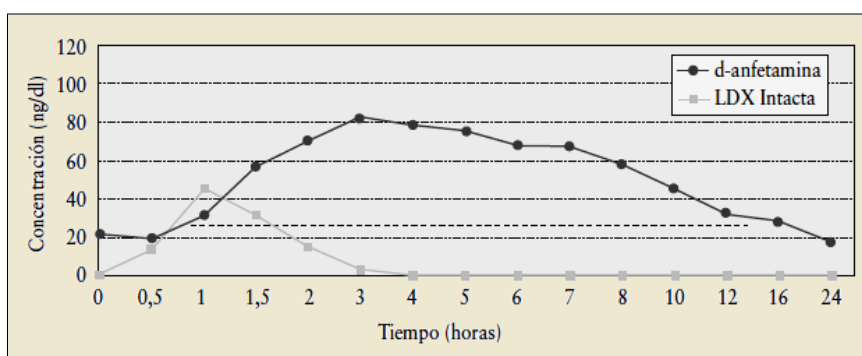
**b) Lisdexanfetamina dimesilato (LDX) (Elvanse®):**

Es el primer pro-fármaco estimulante eficaz en el tratamiento del TDAH. La molécula intacta está constituida por la unión de L-lisina a dextroanfetamina, lo que da lugar a un compuesto inactivo e hidrosoluble, de alta estabilidad y bajos potenciales de abuso y toxicidad. Mediante una hidrólisis natural que tiene lugar en la membrana de los eritrocitos se libera la dextroanfetamina, siendo ya farmacológicamente activa<sup>811</sup>. Puesto que este proceso ocurre en sangre, su absorción no es condicionada por el pH gástrico ni el tránsito gastrointestinal. Se

encuentra disponible en España desde el año 2014, en cápsulas de 30, 50 y 70 mg, equivalentes a 8,9, 14,8 y 20,8 mg de dextroanfetamina, respectivamente<sup>811</sup>. Es el fármaco estimulante de mayor duración de acción, de hasta 13 horas en niños (con inicio a las 1,5 horas de su administración) y 14 horas en adultos<sup>815</sup> (**Figura 1.8**). Su efecto es proporcional a la dosis y muestra baja variabilidad tanto en el mismo individuo como entre diferentes pacientes<sup>809</sup>. Los ensayos clínicos realizados muestran que una sola dosis es eficaz tanto en niños<sup>816</sup>, como en adolescentes<sup>817</sup> y adultos<sup>818</sup>. Un estudio europeo (*Identifier: NCT00763971* en *Clinical-Trials.gov*) aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, en el que se comparan los efectos de dosis optimizadas de LDX y MTF-OROS con placebo<sup>819</sup>, sostiene, como resultado de un análisis secundario, que los pacientes tratados con LDX presentan una mejoría estadísticamente significativa de la clínica frente a los que reciben MTF-OROS<sup>820</sup>. Otros estudios añaden evidencia adicional de que los estimulantes basados en anfetamina podrían llegar a ser más eficaces que el MTF<sup>821</sup>, pero con un espectro similar de efectos adversos<sup>822</sup>. Esto lo convierte en una alternativa terapéutica con el objetivo de responder a las necesidades individuales de cada paciente, de forma que pueda ser de ayuda para quienes no responden adecuadamente a las medicaciones actuales o para las situaciones en que éstas han perdido su eficacia<sup>811</sup>. Su dosificación es independiente del peso, iniciándose a 30 mg en todos los pacientes y ascendiendo, según tolerancia y efectividad clínica, hasta un máximo de 70 mg, en una toma diaria matutina. Puede disolverse en cualquier líquido y es independiente del horario de comidas, ya que no depende del pH gástrico ni de la motilidad gastrointestinal<sup>811</sup>. La LDX añade dos principales ventajas frente a las formulaciones de MTF: en primer lugar, su solubilidad en el medio líquido permite administrar psicoestimulantes de liberación prolongada a niños que son incapaces de deglutir y de ingerir el MTF-OROS; en segundo lugar, al ser un pro-fármaco, se puede evitar su uso recreativo y su abuso, independientemente de la vía de administración<sup>811</sup>. Una desventaja respecto al MTF de liberación sostenida es su elevado precio.

### c) Efectos adversos:

Otra cuestión importante que merece nuestra consideración antes de finalizar el apartado de psicoestimulantes, es la de los efectos adversos. Éstos son muy similares en las distintas formas galénicas del MTF y en la LDX<sup>819</sup>. Generalmente son de carácter leve, transitorio y dosis-dependiente en el 10 a 15% de los niños tratados.



**Figura 1.8.** Farmacocinética de LDX<sup>811</sup>.

Para disminuir el riesgo de aparición de efectos adversos son recomendables las dosis iniciales bajas y los ascensos lentos y progresivos de la dosificación. En el caso de que el efecto secundario sea severo y/o interfiera en gran medida en la actividad diaria, debemos disminuir la dosis y, sólo en el caso de que esta medida sea inefectiva, plantearnos el cambio a otra medicación<sup>109,647,736,739,813,814</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen, por orden de aparición:

▪ **Disminución del apetito, más intensa al mediodía:** en caso de producir descenso del peso o escasa ganancia ponderal esperable para la edad del niño y su etapa del desarrollo, podemos reforzar la ingesta durante la merienda o la cena, o incluso hacer uso de suplementos energéticos (batidos, barritas de cereales)<sup>109,647,736,739,813,814</sup>. No es necesario recurrir a suplementos vitamínicos ni a estimulantes del apetito<sup>814</sup>. Aunque existe preocupación acerca de la asociación de los psicoestimulantes con defectos en el crecimiento secundarios a la disminución del apetito, no parecen identificarse alteraciones y desajustes neurohormonales que puedan justificarlo. El TDAH, aunque no esté tratado, puede relacionarse con retrasos constitucionales del crecimiento que se normalizan al final de la adolescencia. El seguimiento a largo plazo realizado en el estudio MTA<sup>809</sup> demuestra que la afectación sobre peso y talla tiene lugar en los primeros tres años de tratamiento, sin supresión adicional, con una disminución de la talla de 1,23 cm/año y del peso de 2,48 kg/año, y una repercusión de tan sólo 2 cm en detrimento de la talla final. Debemos monitorizar el peso, la talla y la velocidad de crecimiento en todos los niños que reciben estimulantes, tanto al inicio del tratamiento como cada 3-6 meses, y remitirlos al endocrinólogo pediátrico si se comprueba una reducción de la velocidad de crecimiento<sup>109, 647,736,739,813,814,823</sup>.

▪ **Insomnio de conciliación:** los psicoestimulantes pueden dificultar el inicio del sueño o alterar la arquitectura del mismo. En estos casos, además de recomendar medidas higiénico-dietéticas (disminuir el tiempo de siesta, retrasar el momento de irse a la cama), podemos iniciar tratamiento con melatonina en dosis de 1-5 mg/día, dos horas antes de acostarse<sup>824</sup>. Sobre esta utilidad de la melatonina, entre otras, profundizaremos en un capítulo posterior.

▪ **Efecto rebote:** consiste en el empeoramiento brusco de los síntomas que tiene lugar 3 a 5 horas después de haber recibido la última dosis, debido a una atenuación del efecto, y es más frecuente con los preparados de semivida corta. Para paliarlo, es recomendable que distribuyamos las dosis a lo largo del día, aumentemos la dosis total diaria (añadiendo una toma alrededor de las cinco de la tarde) o bien cambiemos a una formulación de vida media prolongada o intermedia<sup>109,647,736,739,813,814</sup>.

▪ **Cefalea**<sup>814</sup>.

▪ **Síntomas gastrointestinales** (molestias abdominales, náuseas, vómitos)<sup>814</sup>.

▪ **Síntomas cardiovasculares:** el MTF puede provocar aumento de la tensión arterial (unos 4 mmHg de promedio en la presión arterial diastólica) y de la frecuencia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento, es imprescindible interrogar acerca de los antecedentes cardiovasculares personales y familiares: historia familiar de muerte súbita, arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica, malformaciones congénitas, síncope, mareos, disnea, palpitaciones en reposo o en el ejercicio, baja tolerancia al ejercicio o cansancio excesivo con el mismo<sup>739</sup>. A pesar de la alarma creada acerca de la inducción de arritmias por parte de los estimulantes, el beneficio obtenido en niños y adolescentes es muy superior al riesgo de suspender o no iniciar el tratamiento. Hasta ahora, ningún estudio halla evidencia de un riesgo superior para el padecimiento de trastornos cardiovasculares, ni siquiera para el riesgo de muerte súbita, en pacientes tratados con psicoestimulantes respecto a la población general. Según el estudio de Cooper et al.<sup>825</sup>, la incidencia de muerte súbita en la población infantil general es de 1,2-1,3/100 000 niños al año, y en niños TDAH tratados es de 0,2-0,5/100 000/año. Por tanto, no es necesario realizar electrocardiograma previo al tratamiento, ni como monitorización en niños que estén siendo tratados con psicoestimulantes. Sí es conveniente monitorizar periódicamente la frecuencia cardíaca y la presión arterial (al inicio del tratamiento y, posteriormente, cada 3-6 meses, así como en los ajustes de dosis)<sup>814</sup>. Lo que sí debemos considerar es remitir al cardiólogo pediátrico a aquellos pacientes con antecedentes cardiovasculares de interés, tanto personales como familiares, así como a aquellos que comiencen con síntomas cardiovasculares (en reposo o durante el ejercicio) tras el inicio del tratamiento<sup>109,647,736,739,813,814,825,826</sup>.

- **Ansiedad.**
- **Tics:** la asociación entre psicoestimulantes y empeoramiento o inducción de tics ha sido tema objeto de debate. Cada vez hay más estudios, como el reciente metaanálisis de Cohen et al.<sup>827</sup>, que niegan la atribución de nueva aparición de tics o empeoramiento de los ya existentes a los estimulantes. De hecho, los tics son más frecuentes en los niños con TDAH, como después comentaremos, y su presencia no contraindica el uso de estimulantes<sup>109,647,736,739,813,814</sup>. Si aparecen tics con el inicio del tratamiento, debemos valorar si realmente están asociados con el mismo. Si al disminuir la dosis de estimulante los tics no ceden, se debe interrumpir el tratamiento y valorar el cambio a atomoxetina<sup>109,338,733</sup>.
- **Estado de hiperconcentración** en el que el niño parece “apagado” o incluso triste, también conocido como “efecto zombi”<sup>814</sup>.
- **Irritabilidad**<sup>814</sup>.
- Otros efectos adversos que merecen ser mencionados, aunque sean *infrecuentes*, son: la aparición de síntomas psicóticos en 1 de cada 1000 pacientes en tratamiento con MTF, debido a un aumento de la actividad dopaminérgica cerebral, especialmente en aquellos con predisposición genética a psicopatología<sup>826</sup>; el uso a dosis superiores a las prescritas con el objeto de obtener efectos euforizantes o bien efectos cognitivos en periodo de exámenes, especialmente por parte de jóvenes<sup>812</sup>, si bien es cierto que los estimulantes a dosis terapéuticas no aumentan el riesgo de abuso de sustancias<sup>826</sup>. Para evitar este efecto, aparte de valorar el potencial de abuso por parte del paciente o la familia, son preferibles los preparados de liberación prolongada<sup>812</sup>.

#### **d) Contraindicaciones:**

Finalmente, mencionaremos que las contraindicaciones para el empleo de psicoestimulantes, aunque poco frecuentes en la infancia, incluyen la esquizofrenia, la depresión grave, el hipertiroidismo, las arritmias cardíacas, la hipertensión moderada o grave, la angina de pecho, el glaucoma y la hipersensibilidad o alergia a alguno de sus compuestos o excipientes<sup>814</sup>.

#### **❖ No estimulantes:**

Aunque los estimulantes son los fármacos de elección en el tratamiento del TDAH, pueden no lograr una respuesta favorable en una proporción de pacientes entre el 15 y el 20%<sup>828,829</sup>. Otras circunstancias médicas que pueden hacer replantearnos la opción de la terapia farmacológica no estimulante son la presencia de efectos adversos intolerables o de comorbilidades psiquiátricas asociadas, así como la existencia de potencial de abuso<sup>830</sup>. Por otro lado, los padres pueden mostrar reticencias ante el estigma que puede suponer tomar una medicación controlada de forma diaria<sup>812</sup>.

Los fármacos no estimulantes presentan diferentes mecanismos de acción pero, de forma general, aumentan la disponibilidad de DA y, especialmente, de NA<sup>830</sup>.

#### **a) Atomoxetina (ATX) (Strattera®):**

Es el único agente no estimulante aprobado en España, donde está disponible desde 2007, en cápsulas de 10, 18, 25, 40, 60 y 80 mg. Aunque en años pasados precisaba de un visado de inspección médica para que su prescripción fuese cubierta por el Sistema Nacional de Salud, desde finales de 2013 no es necesario este requisito.

Es un fármaco de clase diferente al MTF y a las anfetaminas, eficaz en el tratamiento de niños (6-11 años), adolescentes (12-18 años) y adultos con TDAH<sup>831</sup>. Su mecanismo de acción es fundamentalmente noradrenérgico, dirigido a inhibir la recaptación de este neurotransmisor por medio del bloqueo selectivo del transportador presináptico de NA. Con ello consigue la elevación de los niveles de NA en el córtex prefrontal y, en menor medida, de DA<sup>831</sup>. Es de



interés mencionar que no afecta a los niveles de NA ni DA en los núcleos *accumbens* (área cerebral que media la respuesta a sustancias de abuso) ni estriado (control de movimientos, tics)<sup>831</sup>.

Respecto a su farmacocinética, su absorción es rápida por vía oral, metabolizándose en el hígado por medio del citocromo P450 (CYP2D6) y excretándose en orina. Su vida media en plasma es de unas 4 horas en los metabolizadores rápidos y de 19 horas en metabolizadores lentos (7% de los caucásicos/blancos y 2% de los afroamericanos). Es de esperar, por tanto, que presente interacciones farmacológicas con aquellos medicamentos que inhiben al CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, quinidina) y con otros fármacos noradrenérgicos (venlafaxina, bupropión, reboxetina, mirtazapina), elevándose los niveles de ATX y potenciándose sus efectos adversos<sup>109,647,736,739,813,814,832</sup>. No debemos administrar ATX conjuntamente con inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (IMAO), y en caso de haber empleado previamente una de las dos medicaciones, hemos de esperar unas 2 semanas antes de iniciar la siguiente<sup>812</sup>.

En cuanto a su eficacia, mejora los síntomas nucleares del TDAH en menor medida que los psicoestimulantes, pero es efectiva en la valoración de la mejora de medidas de calidad de vida<sup>109,833,834</sup>. Se debe considerar su uso cuando existe comorbilidad con tics, trastorno ansioso depresivo y abuso de sustancias<sup>835</sup>. La Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud considera la ATX como *medicación de primera elección* en pacientes con comorbilidad de ansiedad, tics o abuso de sustancias activo, y como *terapia alternativa* en aquellos pacientes que experimentan efectos adversos significativos a los psicoestimulantes<sup>736</sup>. A diferencia de los mismos, su efecto se inicia de forma lenta y gradual, pudiendo tardar entre 8 y 12 semanas. La medicación debe ser mantenida a dosis óptimas durante un mínimo de 3 meses. Hay estudios que indican que la respuesta obtenida a las 4 semanas de iniciar el tratamiento puede ayudarnos a predecir su efectividad<sup>831</sup>. El efecto es homogéneo, sin “rebote” ni fenómeno de “on-off”<sup>109,833,834</sup>. La dosis eficaz para la mayoría de los pacientes es de 1,2 mg/kg/día, e incluso de hasta 1,8 mg/kg/día, en dosis única diaria. La pauta máxima estudiada es de 100 mg/día<sup>814</sup>. Se recomienda empezar a dosis de 0,5 mg/kg/día, e ir ascendiendo hasta 1,2 mg/kg/día tras una o dos semanas, en función de respuesta clínica y tolerancia. La eficacia es mayor si se administra por la mañana, pero si es mal tolerada, podemos administrarla por la noche o, incluso, en dosis divididas mañana y noche<sup>109,736,738,739,813,814,832</sup>. La administración con alimentos grasos (yoghourt, leche, queso, pan con mantequilla) mejora la tolerancia sin afectar la eficacia<sup>836</sup>.

Los efectos secundarios suelen ser leves y transitorios, con una tasa de abandono de la medicación por parte de los pacientes alrededor del 5%. Inicialmente se asocia a pérdida de peso leve (un promedio de aproximadamente 0,6 kg), dolor abdominal, náuseas, vómitos, irritabilidad, insomnio y somnolencia diurna, tos y fatiga. Al igual que con el tratamiento con MTF, puede producir una disminución inicial de la velocidad de crecimiento que se normaliza en los siguientes 18 meses. En ocasiones eleva ligeramente la frecuencia cardíaca (una media de 7 pulsaciones por minuto) y la tensión arterial diastólica (un promedio de 2,1 mmHg), aunque en ninguno de los dos casos de forma clínicamente significativa. Se llega a describir un caso de elevación de enzimas hepáticas entre más de 4 millones de pacientes tratados, que se normaliza al retirar el tratamiento. No tiene efecto sobre los tics ni alarga el intervalo QTc, por lo que no es necesaria la realización de electrocardiogramas de forma periódica ni antes de comenzar el tratamiento<sup>109,647,736,739,813,814,832</sup>. Se recomienda considerar la existencia de ideación suicida en aquellos pacientes a los que se va a prescribir ATX, aunque no debería interferir en la decisión de prescribirlo. Esta recomendación parte de la detección de ideas de suicidio en el 0,44% de niños en tratamiento con esta medicación según los estudios, aunque, en cualquier caso, este porcentaje es inferior al de la población general y en ningún caso fue consumado el suicidio<sup>109,647,736,739,813,814,832</sup>. En los últimos metaanálisis publicados no se describe un aumento del riesgo de ideación suicida<sup>837</sup>.

Como ventajas frente al MTF, la ATX muestra una acción homogénea y suave a lo largo del día, no presenta efecto sobre el sueño y los tics, carece de potencial de abuso (incluso en metabolizadores lentos, la medicación no se acumula ni produce efectos negativos o tóxicos) y muestra efectos beneficiosos sobre la comorbilidad con TND<sup>109,647,736,739,813,814,832</sup>. Un metaanálisis llevado a cabo por Faraone et al. en 2006<sup>836</sup> demuestra que el tamaño del efecto de la ATX es de 0,73, mientras que el de los estimulantes de liberación inmediata es de 0,91, y el de los de liberación prolongada, de 0,95. Bien es cierto que el registro fue realizado durante 6-9 semanas, y la ATX puede tardar hasta 12 semanas en ejercer su efecto completo. Otros registros de 12 semanas de duración muestran un tamaño de efecto de 0,80 para ATX<sup>814</sup>. Aproximadamente, el 40 a 50% de los pacientes que no responden a MTF lo hacen a ATX, y hasta el 75% de los respondedores a MTF responden también, favorablemente, a ATX<sup>814</sup>.

**b) Agonistas alfa-2 adrenérgicos:**

Son la guanfacina y la clonidina. Sus liberaciones extendidas están indicadas en el tratamiento del TDAH en Estados Unidos y Canadá, donde son prescritas, generalmente, en pacientes no respondedores o respondedores parcialmente a psicoestimulantes, o cuando los efectos adversos causados por los mismos resultan incapacitantes para la vida diaria. Su empleo es también frecuente en aquellos pacientes que presentan comorbilidad con tics, ansiedad y afectación emocional<sup>838-840</sup>. Su acción está enfocada especialmente a la mejora de los síntomas de hiperactividad y agresividad, dado su efecto sedante<sup>813</sup>. Durante el tratamiento con agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos es recomendable la monitorización de la presión arterial y la realización de ECG periódicos, sobre todo si se administran asociados a MTF<sup>813</sup>. Su empleo está desaconsejado en aquellos pacientes con antecedentes personales o familiares de primer grado de síncope, arritmias o muerte súbita<sup>813</sup>.

▪ **Clonidina:** indicada en nuestro país para el tratamiento de la hipertensión arterial (Catapresan®), la clonidina de liberación prolongada (Kapvay®) es empleada en pacientes con TDAH menores de 18 años por sus cualidades sedativas. Generalmente es utilizada como coadyuvante al MTF, ya que esta combinación aumenta su tasa de respuesta en un 25%. Otra indicación es el trastorno por tics, donde puede ser beneficiosa junto a los neurolépticos, y en el caso de efectos adversos secundarios al empleo de psicoestimulantes en el TDAH, como problemas de sueño<sup>841</sup>. Agonista de los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, su acción sobre los receptores  $\alpha$ -2A en el córtex prefrontal eleva la concentración de NA, mientras que los efectos sedantes y de hipotensión son provocados por su interacción con los receptores  $\alpha$ -2B y  $\alpha$ -2C<sup>842</sup>. Puesto que produce hipotensión, hemos de considerar con cautela la asociación con diuréticos, vasodilatadores, bloqueantes ganglionares y antidepressivos tricíclicos. Asimismo, debemos advertir del peligro del consumo simultáneo de alcohol, benzodiazepinas o fármacos hipnóticos, puesto que potencian su efecto sedante<sup>830</sup>. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen sedación, bradicardia, somnolencia, cansancio, sequedad de boca e hipotensión ortostática<sup>829</sup>. Debemos iniciar el tratamiento a dosis bajas (0,05 mg/día), con ascensos semanales lentos y progresivos (0,05 mg/día cada semana), hasta una dosis máxima de 0,3-0,4 mg/día. Su retirada no ha de ser brusca, sino también progresiva y gradual. Puesto que su vida media es de 3-4 horas, precisa de su administración 3-4 veces al día<sup>829</sup>.

▪ **Guanfacina:** es un agonista selectivo de los receptores  $\alpha$ -2A adrenérgicos. Dos ensayos aleatorizados y controlados en Estados Unidos<sup>843, 844</sup> muestran el adecuado perfil de eficacia y tolerancia de la guanfacina de liberación prolongada (GXR) (Intuniv®) en el tratamiento del TDAH. Es autorizada para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes (6 a 17 años) en Estados Unidos, mientras que en Canadá es indicada en niños de 6 a 12 años como monoterapia o terapia complementaria<sup>829</sup>. En Europa está en fase 3 de un ensayo clínico para evaluar su indicación en este trastorno (*Identifier: NCT01500694* en *Clinical-Trials.gov*).

Proporciona beneficios en los casos de TDAH con comorbilidad de tics<sup>845</sup> y trastornos del espectro autista<sup>846-848</sup>. Se sostiene que también podría ejercer un efecto positivo en el trastorno oposicionista desafiante, al favorecer la regulación de la emoción a nivel cortical<sup>849</sup>. Otra indicación de la GXR es la necesidad de potenciar el efecto de los psicoestimulantes o de contrarrestar algunos de sus efectos secundarios (trastornos del sueño)<sup>845-847</sup>. Su mecanismo de acción es la potenciación selectiva de los receptores  $\alpha$ -2A adrenérgicos<sup>850, 851</sup>, con una duración de acción de hasta 24 horas y una afinidad 15 a 20 veces mayor que por los subtipos  $\alpha$ -2B o  $\alpha$ -2C<sup>835</sup>. La estimulación de los receptores  $\alpha$ -2A mejora la función cognitiva, incluyendo la memoria de trabajo<sup>852-856</sup>, por lo que se convierte en un tratamiento farmacológico alternativo para el TDAH<sup>857</sup>. Los efectos adversos son leves y dosis-dependientes. Los más comunes incluyen somnolencia, fatiga y sedación (generalmente transitorios), pero también pueden causar cefaleas, dolor abdominal, anorexia, irritabilidad, insomnio y depresión<sup>830</sup>. Su comienzo de acción es de aproximadamente 4 semanas<sup>858</sup>, más rápido que otros tratamientos no estimulantes indicados para el TDAH en España<sup>814</sup>. Está disponible en cápsulas de 1, 2, 3 y 4 mg, que proporcionan un mecanismo de liberación controlado que permite unos niveles plasmáticos constantes<sup>835</sup>. Las cápsulas se administran una vez al día, preferiblemente por la noche. La dosis de inicio es de 1 mg con escaladas semanales (nunca superiores a 1 mg/semana) hasta un máximo de 7 mg/día, con una dosis óptima que ronda los 0,05 a 0,12 mg/kg/día<sup>835</sup>. Tiene menos potencial de abuso que los estimulantes al no ejercer efecto directo sobre el sistema de recompensa<sup>859</sup>. Presenta dos ventajas principales frente a clonidina: un perfil farmacocinético más favorable, y un menor efecto sedante e hipotensor<sup>860</sup>.

La elección del tratamiento<sup>738</sup> debe realizarse de forma conjunta entre la familia, el paciente y el clínico, considerando diversos factores (**Tabla 1.14**): la presencia de comorbilidad, los efectos adversos con una determinada medicación, la adherencia terapéutica, el riesgo de potencial de abuso y la preferencia del niño y/o de sus padres respecto al tipo de medicación (estimulante frente a no estimulante).

Durante el tratamiento farmacológico de niños y adolescentes con TDAH, la evaluación de la eficacia y tolerabilidad de la intervención se ha de realizar, al menos, al cabo de 1, 3 y 6 meses del inicio del tratamiento, y posteriormente cada 6 meses mientras continúe el mismo, o bien siempre que se hagan ajustes de dosis o cambios de medicación<sup>733</sup>. Cuando la evolución clínica del paciente es favorable por un tiempo prolongado, es conveniente interrumpir el tratamiento farmacológico en algún momento para valorar su necesidad. Esta prueba hemos de realizarla en períodos de mínima exigencia académica (aunque no es recomendable durante campamentos de verano), y evaluando la relación riesgo-beneficio de mantener y retirar la medicación en cada caso. Con frecuencia esta retirada no es posible, puesto que tampoco hemos de olvidar que los síntomas persisten en la adulta en hasta el 50% de los niños con TDAH, aunque sea de forma subclínica<sup>814</sup>.

Los periodos de descanso del tratamiento farmacológico (“vacaciones terapéuticas”) durante los fines de semana o las vacaciones no se recomiendan sistemáticamente en el TDAH, porque esto puede suponer un aumento del riesgo de accidentes, impulsividad sexual, irritabilidad, falta de eficacia y peor tolerancia al interrumpir y reiniciar frecuentemente el tratamiento. En algunos casos se pueden incluir temporadas sin tratamiento farmacológico o con una dosis menor, en función del consenso entre la familia, el médico y el niño o adolescente, con los objetivos de evaluar la necesidad de mantener o no el tratamiento o de reducir los efectos adversos<sup>733</sup>.

**Tabla 1.14.** Bases para el diseño de un plan multidisciplinar y selección de tratamiento individualizado<sup>861</sup>.

**Algunos factores a considerar al seleccionar el tratamiento farmacológico en el TDAH**

- Eficacia: tamaño del efecto, número necesario para tratar (NNT).
- Efecto sobre síntomas centrales, calidad de vida, autoestima, función ejecutiva.
- Duración del efecto a lo largo del día (4, 8, 12 ó 24 horas).
- Inicio de acción (rápido *versus* lento o lento o gradual).
- Efecto *on-off*: si se nota que el niño toma o no toma el tratamiento.
- Efectos adversos: cada niño es más susceptible que otros a ciertos efectos adversos, y ciertos efectos adversos son más problemáticos para algunos padres.
- Comorbilidad: TND, ansiedad, tics, trastornos del humor, abuso de sustancias.
- Capacidad del niño para tragar pastillas/cápsulas.
- Respuesta previa al tratamiento de niños o familiares.
- Expectativas de los padres (positivas o negativas).
- Número de estudios o de pacientes en estudios doble-ciego.
- Tiempo desde que se inició la medicación (algunos padres no quieren medicaciones nuevas).
- Adherencia al tratamiento.
- Fiabilidad de los padres para supervisar la toma de medicación.
- Preferencia de los padres.

**1.1.9.3. Papel terapéutico de los ácidos grasos omega-3 en el TDAH.**

Un área emergente de interés entre las intervenciones terapéuticas en el TDAH es la suplementación dietética con PUFAs, tales como los ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6, por lo que dedicamos una descripción detallada de sus potenciales efectos beneficiosos a nivel cognitivo.

**a) Generalidades sobre los ácidos grasos poliinsaturados y sus funciones a nivel neuronal:**

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) naturales, con dobles enlaces separados por un grupo metileno y de configuración *cis*, pueden dividirse en doce familias diferentes, comprendiendo dobles enlaces situados desde la posición n-1 hasta la n-12<sup>862</sup>. Las familias más importantes, por lo que se refiere al grado de frecuencia y a la salud y nutrición humanas, son la  $\omega$ -6 y la  $\omega$ -3:

- El ácido linoleico (LA) (C18:2  $\omega$ -6) contiene 18 átomos de carbono y dos dobles enlaces, localizándose el primer doble enlace a 6 átomos de carbono del extremo metilo de la cadena de ácidos grasos, razón por la cual pertenece a la familia  $\omega$ -6, de la que constituye el ácido graso esencial primario o generador de la misma. El **ácido araquidónico** (AA) es el PUFA  $\omega$ -6 más representativo de todos los ácidos grasos  $\omega$ -6, encontrándose en fuentes alimentarias como carnes, huevos, pescados, algas y otras plantas acuáticas<sup>863,864</sup>.

- El ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA) (C18:3  $\omega$ -3), por su parte, es el ácido graso esencial primario o generador de la familia  $\omega$ -3, posee tres dobles enlaces de los cuales el primero se sitúa a 3 átomos de carbono del extremo metilo de la cadena. Los ácidos grasos  $\omega$ -3 más significativos en la nutrición humana son el **ácido eicosapentanoico** (EPA) y el **ácido docosahexaenoico** (DHA). Son componentes de los lípidos marinos, estando presentes en especies como la caballa, el salmón, la sardina, el arenque, el esperlano y las algas marinas<sup>864</sup>.

El SNC es rico en PUFAs de las familias  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6<sup>865</sup>, especialmente el DHA y el AA. El DHA es altamente rico en las sinapsis y en la retina, donde modula la síntesis, el transporte y la liberación de neurotransmisores, como DA y 5-HT<sup>866</sup>. Este ácido graso  $\omega$ -3 también

desempeña un papel primario en el crecimiento y la supervivencia neuronal, la fluidez de membrana, la neurotransmisión, la función endotelial y la atenuación de la neurodegeneración<sup>865</sup>.

Los PUFAs no pueden ser sintetizados por los seres humanos, por lo que deben ser obtenidos a través de fuentes dietéticas<sup>867</sup>. Sin embargo, la ingesta dietética de PUFAs  $\omega$ -3 ha declinado actualmente y el cociente estimado de PUFAs  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 ha aumentado desde 1/1 en las dietas tradicionales a rondar el ratio 16/1 en los patrones dietéticos occidentales. Ésto puede ocasionar el desplazamiento de PUFAs  $\omega$ -3 por  $\omega$ -6 en las membranas celulares, ya que ambos compiten por las mismas enzimas para su elongación y desaturación<sup>868</sup>. La alteración de este cociente puede dar lugar a mayores índices de inflamación, trombosis y vasoconstricción<sup>869</sup>, lo que tiene implicaciones en la fisiopatología de las enfermedades neurológicas<sup>870</sup>.

#### ***b) Niveles de ácidos grasos omega-6 y omega-3 en el TDAH:***

Los ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 se muestran deficientes en individuos con TDAH en comparación con sus controles sanos, especialmente en cuanto a los niveles de DHA se refiere<sup>522</sup>. Sin embargo, los estudios controlados aleatorizados de suplementación dietética con ambas familias de PUFAs muestran mínima eficacia<sup>61, 522, 871-873</sup>, lo que parece ser debido a que los efectos de los ácidos grasos  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 son analizados separadamente. Y es que el valor del ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 parece ser más importante que los valores absolutos de ambos, como apoyan diversas investigaciones que demuestran que niveles altos de  $\omega$ -6 respecto a  $\omega$ -3 conducen a una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias<sup>523</sup>. De hecho, como hemos comentado al inicio de nuestra revisión, los niños y adolescentes que siguen los hábitos dietéticos occidentales muestran un incremento del riesgo de presentar TDAH<sup>524</sup>. Es posible que la razón de que los estudios de suplementación con  $\omega$ -3 no hayan obtenido resultados positivos es que el consumo de  $\omega$ -6 y el cociente resultante  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 no hayan sido considerados<sup>521</sup>.

Diversos estudios informan de niveles más bajos de DHA en las membranas celulares eritrocitarias de niños diagnosticados de TDAH en comparación con sus controles<sup>874-879</sup>. ***Investigaciones posteriores reportan una correlación entre la severidad de los síntomas de TDAH y la coexistencia de niveles más bajos de DHA y EPA con valores más elevados del ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 y del cociente AA/EPA en edad pediátrica***<sup>522, 868, 880-885</sup>. Las diferencias más significativas entre los niños con TDAH y aquellos sanos son halladas en relación a las concentraciones de DHA<sup>522</sup>, por lo que parece ser el principal PUFA responsable de las distinciones generales en los niveles de ácidos grasos  $\omega$ -3. Un número de análisis en niños diagnosticados de TDAH, con y sin comorbilidades asociadas, informan de mejoría sintomática tras la administración de un suplemento que contiene EPA y DHA en una proporción 3/1, respectivamente<sup>57, 886, 887</sup>. Estos resultados podrían inducir a pensar que los efectos de EPA son más preponderantes que los de DHA<sup>61</sup>, sin embargo, estos estudios, entre otros aspectos metodológicos, no consideran muestras sanguíneas, por lo que no es posible saber el grado en que cada ácido graso  $\omega$ -3 contribuye a estas mejoras observadas. Otros resultados a favor de los beneficios aportados por DHA son los estudios de Milte et al.<sup>10-12</sup>. Estos autores describen menores concentraciones de DHA en niños con TDAH y dificultades de aprendizaje respecto a aquellos que no asocian esta comorbilidad<sup>10</sup>. Por otro lado, evidencian mejores puntuaciones en aspectos cognitivos y conductuales en niños que reciben suplementación con DHA/EPA respecto a aquellos a los que es suministrado un suplemento con LA<sup>11, 12</sup>, y estas asociaciones son más significativas en el caso del DHA<sup>10</sup>. Otro estudio que merece ser mencionado acerca de los efectos de los ácidos grasos  $\omega$ -3 es el llevado a cabo por Widenhorn-Müller et al.<sup>888</sup>, que obtiene resultados beneficiosos en la memoria de trabajo a las 16 semanas de administrar suplementación con un preparado de DHA/EPA en una muestra de niños con TDAH de edades comprendidas entre 6 y 12 años.

Respecto al TDAH con comorbilidad asociada, Gow et al.<sup>889</sup> demuestra una correlación significativa entre conductas desafiantes y antisociales en niños con TDAH y bajos niveles de EPA, y una tendencia hacia la misma relación en el caso de DHA (aunque sin llegar a ser estadísticamente significativa). Por su parte, Raine et al.<sup>890</sup>, en un estudio de suplementación con PUFAs  $\omega$ -3 (DHA/EPA) en una muestra de pacientes TDAH con edades comprendidas entre 8 y 16 años, reporta unas tasas de mejora entre el 42% y el 68% en los síntomas externos (agresividad, conductas desafiantes) e internos (ansiedad, síntomas depresivos, quejas somáticas) referidos por los padres y cuidadores a los 6 meses. Aún se requieren más investigaciones que examinen si la intervención temprana con PUFAs  $\omega$ -3 puede ayudar a jóvenes con rasgos negativistas y desafiantes en su comportamiento a prevenir el desarrollo posterior de un trastorno de conducta<sup>891</sup>.

Las posibles explicaciones a las menores concentraciones halladas de PUFAs  $\omega$ -3, y al aumento del cociente  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 en pacientes con TDAH respecto a controles, son diversas:

- En primer lugar, estas concentraciones están influenciadas por los patrones de ingesta dietética de los pacientes con TDAH. Las consideraciones en este sentido son variables, ya que, si bien algunos estudios no reportan diferencias con respecto a controles en la ingesta diaria de PUFAs  $\omega$ -3, otros informan de dietas deficitarias en estos ácidos grasos para estos pacientes<sup>522</sup>, y sólo uno refiere mayores ingestas que la muestra control<sup>892</sup>.

- En segundo lugar, varios estudios sugieren que los niños con trastornos del neurodesarrollo pueden presentar problemas de metabolización de los PUFAs, tales como una oxidación incrementada de los lípidos de membrana, una actividad peroxisomal reducida o un aumento de la eliminación de ácidos grasos de las membranas celulares por acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub><sup>881, 893, 894</sup>.

- En tercer lugar, la absorción y el metabolismo de los PUFAs puede estar influenciado por la microbiota intestinal. La suplementación dietética con bifidobacterias resulta en un aumento de los niveles de EPA en el tejido hepático y de DHA a nivel cerebral en ratones<sup>895</sup>. A su vez, los PUFAs  $\omega$ -3 parecen mejorar la integridad de la barrera endotelial intestinal<sup>896</sup>. Es de particular interés al respecto mencionar un estudio con seguimiento a largo plazo realizado en lactantes que son aleatorizados a recibir probióticos o placebo. A los 13 años de seguimiento, se reporta un 17,1% de casos de TDAH y TEA en el grupo placebo, frente a ningún caso de estos trastornos en el grupo que recibe probióticos. Además informan de un menor número de bifidobacterias y lactobacilos en las heces de pacientes que desarrollan trastornos del neurodesarrollo<sup>897</sup>. La cuestión a resolver es si estos resultados podrían haber sido mediados por cambios en el perfil lipídico.

Como adyuvantes al MTF, un ensayo controlado abierto estudia los resultados de pacientes TDAH divididos en grupos terapéuticos: uno que recibe MTF de acción prolongada, otro al que es administrado una combinación de MTF y ácidos grasos  $\omega$ -3/6 y un tercero que sólo recibe el preparado de  $\omega$ -3/6<sup>898</sup>. Los resultados del seguimiento a 12 meses demuestran que los PUFAs  $\omega$ -3/6 son efectivos y bien tolerados en monoterapia para los niños con TDAH, aunque resultan ligeramente menos eficaces que el tratamiento exclusivo con MTF. Por su parte, el grupo que recibe terapia combinada con MTF y  $\omega$ -3/6 no muestra beneficios sobre la monoterapia con MTF, aunque presenta una mejor tolerancia y la posibilidad de administrar menores dosis del psicoestimulante. Otro ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego<sup>899</sup>, compara los efectos en niños y adolescentes con TDAH a las 8 semanas de la administración de un combinado de MTF y  $\omega$ -3 frente a MTF con placebo. No reporta diferencias significativas entre ambos grupos. Por tanto, parece que la suplementación con PUFAs  $\omega$ -3 puede corregir deficiencias subyacentes con mínimos efectos adversos más que simplemente tratar síntomas, lo que hace necesario el desarrollo de mayor número de investigaciones acerca de su papel como tratamiento en monoterapia o adyuvante. Por otro lado, se requieren más estudios a largo plazo,

puesto que parece que el efecto de los ácidos grasos  $\omega$ -3 incrementa a lo largo del tiempo, sin observarse estancamiento en su acción tras 30 semanas de suplementación<sup>887</sup>.

En definitiva, considerando su adecuado perfil de seguridad y tolerancia<sup>900, 901</sup> y la evidencia de su eficacia moderada, ***podemos concluir como razonable el uso de la suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3 para potenciar el efecto de las intervenciones farmacológicas tradicionales en el TDAH o para tratar aquellos niños cuyas familias rechazan la terapia con psicofármacos.*** No sólo los niños con TDAH se beneficiarían de la ingesta de PUFAs  $\omega$ -3, sino también aquellos con problemas de aprendizaje y/o conducta<sup>891</sup>.

#### ***1.1.9.4. Nuevos tratamientos y compuestos farmacológicos en el TDAH.***

Otros fármacos no estimulantes que pueden emplearse como tratamiento de segunda línea para el TDAH incluyen el modafinilo, el bupropión y los antidepresivos tricíclicos. No los hemos incluido en el apartado anterior al no estar aprobados por la FDA/EMEA para esta indicación. El uso que se hace de ellos en este trastorno es *off-label* (fuera de lo indicado), como alternativa terapéutica cuando las medicaciones anteriores (consideradas de primera línea) no resultan eficaces. Todas ellas tienen un efecto noradrenérgico y dopaminérgico<sup>814</sup>.

##### **❖ *Modafinilo (2-difenilmetil-sulfinil-acetamida) (Provigil®):***

Aprobado en 1999 por la FDA para los trastornos del sueño, es usado fuera de indicación para diversos trastornos psiquiátricos, entre ellos la esquizofrenia, la depresión refractaria y el TDAH. El modafinilo exhibe efectos a nivel cerebral sobre los sistemas de las catecolaminas, la serotonina, el Glu, el GABA, la orexina y la histamina, con cierta selectividad por las áreas corticales. Gran parte de estos efectos pueden ser secundarios a la función de las catecolaminas. Como resultados, el modafinilo induce una mejora de los procesos cognitivos, incluyendo la memoria de trabajo, con una baja tasa de efectos adversos y un bajo riesgo de potencial de abuso. Estas características lo convierten en un adecuado agente candidato para la recuperación de la disfunción cognitiva en los trastornos neuropsiquiátricos<sup>902</sup>.

##### **❖ *Bupropión (Wellbutrin®):***

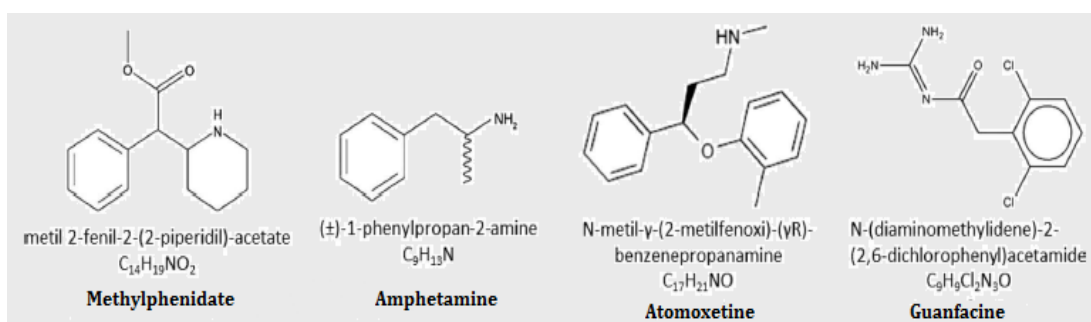
Es un antidepresivo de acción dual que inhibe las recaptaciones de DA y NA<sup>903</sup>. Parece que su efectividad es comparable al MTF, aunque el pequeño tamaño de los estudios hace difícil establecer conclusiones firmes al respecto. Ante todo mejora la hiperactividad y la agresividad, con un menor efecto sobre la inatención, y puede ser útil en el TDAH comórbido con depresión y trastorno por uso de sustancias<sup>830</sup>. La dosis óptima oscila entre 3 y 6 mg/kg/día, iniciándose a 1 mg/kg/día y realizándose, posteriormente, incrementos semanales de 3 mg/kg/día. La dosis óptima en niños suele ser 150 mg/día, con un máximo de 250 mg/día. En adolescentes, la dosis puede aumentarse a 300-400 mg/día. Normalmente se administra en dos o tres tomas diarias, debiendo ingerirse la última en la tarde, con el fin de evitar insomnio. Los efectos secundarios más frecuentes producidos por el bupropión incluyen disminución del apetito, nerviosismo, irritabilidad, temblor, náuseas, insomnio, cefalea y empeoramiento de los tics<sup>829</sup>. En pacientes con epilepsia puede inducir un aumento del riesgo de crisis<sup>814</sup>. Un nuevo compuesto de bupropión ha sido patentado por la compañía farmacéutica *Rhine* para el tratamiento del TDAH<sup>904</sup>.

##### **❖ *Fármacos antidepresivos:***

Los antidepresivos tricíclicos incluyen *desipramina*, *nortriptilina* e *imipramina*. Se muestran eficaces en el TDAH, aunque sus efectos son menores que los estimulantes. Son útiles especialmente en pacientes con comorbilidades como trastorno de ansiedad, TND, tics y depresión. En comparación con los psicoestimulantes, su potencial de abuso es mínimo y son

administrados una vez al día<sup>814</sup>. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la recaptación de los neurotransmisores NA y 5-HT a nivel del SNC<sup>814, 905</sup>. Sus efectos secundarios más frecuentes incluyen sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, hipotensión postural, sedación, ganancia de peso, cefalea y ansiedad. La imipramina presenta mejor tolerancia, sin alterar la arquitectura del sueño. Este grupo de fármacos posee potencial arritmogénico, efecto adverso por el cual su uso ha decrecido. Es importante, por ello, interrogar acerca de antecedentes familiares de arritmias cardíacas de inicio temprano y/o de muerte súbita cardíaca, así como realizar una monitorización electrocardiográfica durante el tratamiento<sup>905</sup>. Datos preliminares sugieren también que otro antidepresivo, la *venlafaxina*, puede ser útil en el tratamiento del TDAH<sup>906</sup>.

A continuación revisamos el progreso llevado a cabo en el tratamiento del TDAH durante los últimos años, especialmente en el periodo entre 2005 y 2015. Nos centramos principalmente en nuevos mecanismos de acción y potenciales tratamientos que ofrecen ventajas teóricas respecto a la medicación actual (**Figura 1.9**), especialmente en cuanto a perfil de tolerabilidad, eficacia, control de trastornos comórbidos y menor potencial de abuso se refiere. Los agentes más nuevos se encuentran en forma de recientes patentes y compuestos para niños y adultos con TDAH. La mayor parte de estas drogas en desarrollo constituye versiones reformuladas de anfetaminas y MTF, modalidades alternativas de administración o de liberación, o bien mecanismos de acción similares a la actual medicación pero diseñados para facilitar su administración y simultáneamente minimizar la probabilidad de abuso que tiene lugar con la medicación estimulante. Hemos estructurado este apartado en: inhibidores de la recaptación de catecolaminas, agonistas del receptor de serotonina, agonistas del receptor  $\alpha$ -2A adrenérgico, agonistas del receptor de aminas traza, antipsicóticos, fármacos con un mecanismo dual, moduladores del receptor de cannabinoides, antagonistas del receptor de neuroquininas, antagonistas NMDA, moduladores de AMPA, histaminérgicos, compuestos racémicos, potenciadores cognitivos y otros enfoques terapéuticos<sup>9</sup>.



**Figura 1.9.** Estructuras químicas de los fármacos más comunes empleados en el TDAH<sup>9</sup>.

#### ❖ *Inhibidores de la recaptación de catecolaminas:*

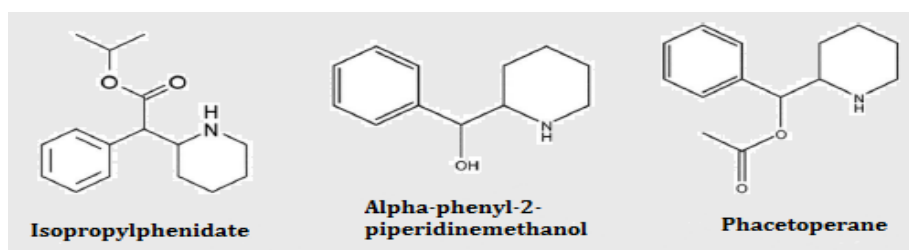
Recientemente se ha revisado el desarrollo de *inhibidores de la recaptación triple (TRI)*, que equilibran las concentraciones de 5-HT, NA y DA por medio de la inhibición de los transportadores de monoaminas<sup>907</sup>. Estas dianas de acción pueden ser útiles para el desarrollo de fármacos antidepresivos más eficaces, así como otros dirigidos frente al TDAH.

- La empresa farmacéutica *Prexa* patenta diversos inhibidores de estos transportadores, tanto de DA (DAT), NA (NET) y 5-HT (SERT)<sup>908</sup>. El Hospital McLean sugiere la administración de un *inhibidor del catión orgánico 3 (hOCT3)*<sup>909</sup> como una posible terapia para el TDAH, obteniéndose un compuesto que bloquea la recaptación catecolaminérgica en el terminal presináptico o en las células gliales. Se recomienda la administración de un segundo agente en los 14 días posteriores a la administración del inhibidor *hOCT3*, el cual puede tratarse de un inhibidor de la recaptación de NA, un agonista dopaminérgico directo o indirecto, un



agonista 5-HT<sub>1A</sub>, un agonista o antagonista  $\alpha$ -2 o un inhibidor de la colinesterasa. La compañía *Neurovance Inc.* patenta un TRI, el *(1R,5S)-(+)-1-(naftaleno-2-yl)-3-azabicyclo[3-1-0]hexano*, para desórdenes relacionados con los neurotransmisores monoaminérgicos, incluyendo TDAH, trastornos de conducta y trastornos por abuso de sustancias<sup>910</sup>.

- Los **homólogos éster de MTF**, como los ésteres etil<sup>911</sup> e isopropil<sup>912</sup>, que exhiben acciones más selectivamente dopaminérgicas que noradrenérgicas en comparación con el MTF, son agentes terapéuticos candidatos. Así, el *etilfenidato* es un agonista dopaminérgico distinguible del MTF por su gran afinidad hacia DA en relación a la NA<sup>911</sup>. El *isopropilfenidato (IPH)* (**Figura 1.10**) es un fármaco estimulante basado en la piperidina y estrechamente relacionado con el MTF, en el que el metil-éster es reemplazado por un grupo isopropilo. Exhibe características únicas, como una gran capacidad de unión a DAT frente a NET y una gran resistencia a las reacciones de hidrólisis y transesterificación a través de la enzima carboxilesterasa-1, lo que implica una mayor duración de acción. La compañía *Musc Foundation* desarrolla una patente para isopropilfenidato<sup>913</sup>, que propone como agente útil para el TDAH<sup>912</sup> y la fatiga provocada por diversas enfermedades e, incluso, por medicaciones<sup>913</sup>. No obstante, IPH fue prohibida en Reino Unido en 2015 tras su venta no aprobada como una droga de diseño<sup>9</sup>. Hospitales de París proporcionan los métodos de síntesis para el *alfa-fenil-2-piperidinametanol* y su enantiómero (*S, S*), y afirman que estas drogas, concretamente los derivados *acetato* y *dextrofacetoperano*, pueden ser tan efectivos como el MTF, y menos tóxicos que el mismo. El *facetoperano* es el *fenil(piperidín-2-yl)metilacetato*<sup>9</sup>(**Figura 1.10**).



**Figura 1.10.** Drogas para el TDAH relacionadas con el metilfenidato<sup>9</sup>.

- En 2003, los laboratorios *Shire* patentan compuestos mediante la **unión covalente de lisina y anfetamina**, de lo que surge el pro-fármaco *lisdexanfetamina*, ya mencionado como un nuevo psicoestimulante aprobado por la FDA (en 2007) y disponible en nuestro país<sup>914</sup>. *Shire PLC* está llevando a cabo un estudio con el objetivo principal de evaluar la eficacia y seguridad de *SHP465* (sales combinadas de compuestos de anfetamina, como la dexanfetamina sulfato y la lisdexanfetamina)<sup>915</sup> en pacientes pediátricos con TDAH, mediante la administración de una dosis única matinal. Esta composición exhibe unos valores farmacocinéticos mejores que el placebo a las 16 horas de administrar la dosis, con un comienzo de acción a las 4 horas. Al mismo tiempo, estos laboratorios buscan una indicación para *SHP465* en adultos<sup>9</sup>.

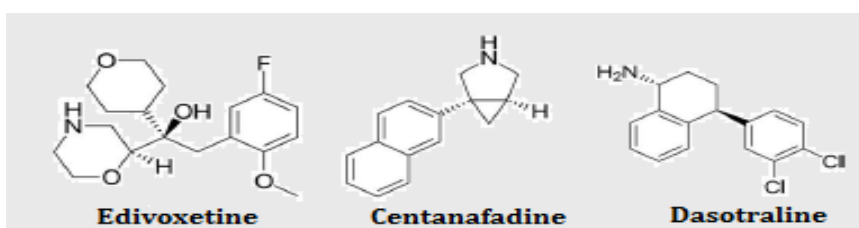
- Mazindol** es un derivado imidazoisindólico no relacionado con las anfetaminas, que actúa como un agonista catecolaminérgico bloqueando la recaptación de DA y NA, con escaso potencial de abuso. Puede ser administrado en monoterapia o como coadyuvante en el TDAH y sus comorbilidades<sup>916</sup>. Un estudio preliminar en fase II indica que el *mazindol* puede ser un agente efectivo, bien tolerado y de larga acción para el tratamiento del TDAH en niños.

- Una vez descritos los derivados de los psicoestimulantes, también merecen consideración aquellos **análogos de la ATX**, el primer compuesto no estimulante aprobado por la FDA (en 2002) para el tratamiento del TDAH<sup>917</sup>. Recientemente, *Aptalis Pharmatech Inc.* ha patentado tabletas de ATX que se desintegran oralmente<sup>918</sup>, y la *Compañía Wifor* ha producido un compuesto de *DHA, EPA, ácido gamma-linolénico (GLA)* y *ATX* para el tratamiento del

trastorno por déficit de atención<sup>919</sup>. La *edivoxetina* (Eli Lilly) (**Figura 1.11**), similar a la ATX, es otro inhibidor selectivo de la recaptación de NA, actualmente en fase III, cuya eficacia y seguridad son demostradas en pacientes pediátricos con TDAH a dosis de 0,2-0,3 mg/kg/día<sup>920</sup>. Otro TRI semejante a ATX, actualmente en fase II del ensayo clínico, es la *centanafadina* (*EB-1020*, *Neurovance*) (**Figura 1.11**), un inhibidor de la recaptación de NA y, en menor medida, de DA y 5-HT<sup>921</sup>. Además de mejorar la atención y la función ejecutiva, ofrece un menor riesgo de abuso, una mejor tolerancia y un menor “efecto on-off” frente a los psicoestimulantes, ya que incrementa los niveles de DA más lentamente y en menor grado que éstos. Su actividad sobre la 5-HT puede mejorar los síntomas de ansiedad y depresión acompañantes al TDAH.

- Un nuevo compuesto, la *dasotralina* (compañía farmacéutica *Sunovion*), es un inhibidor dual de la recaptación de DA y NA (**Figura 1.11**). La *dasotralina* difiere de los psicoestimulantes en que facilita la liberación directa de DA y NA, y de los no estimulantes, como la ATX, que sólo inhiben los transportadores de NA. Esta droga puede ser considerada un TRI porque también incrementa los niveles extracelulares de 5-HT, aunque de forma débil. En un ensayo clínico en adultos, su administración única diaria se muestra efectiva y bien tolerada<sup>922</sup>.

- Además de la *dasotralina* y la *edivoxetina*, otra droga que actúa como inhibidor de la recaptación de NA es la *viloxazina* (*SPN-812*, de la compañía *Supernus Pharmaceuticals*). Es un derivado morfolino con un robusto efecto antidepresivo, además de un efecto estimulante similar a las anfetaminas. Como ventajas, presenta un perfil mejorado de efectos adversos en comparación con aquéllas, especialmente en lo que a dependencia y potencial de abuso se refiere. La *viloxazina* es clínicamente efectiva en adultos con TDAH. En la edad pediátrica se está investigando la eficacia y seguridad de sus compuestos de liberación extendida (*Identifier: NCT02633527* en *Clinical-Trials.gov*)<sup>923</sup>.

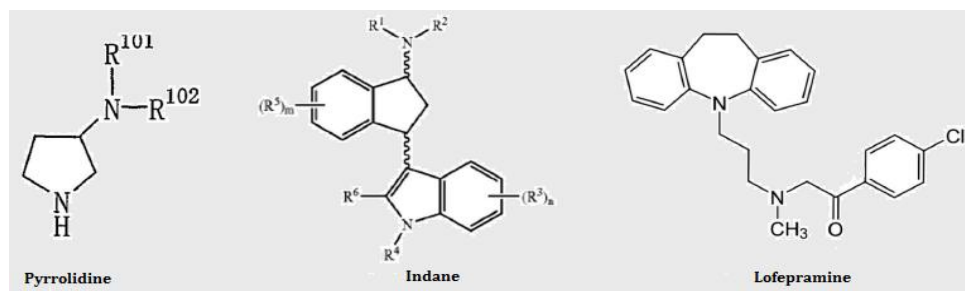


**Figura 1.11.** Inhibidores de la recaptación triple representativos como posibles fármacos para el TDAH<sup>9</sup>.

- Otros TRIs con efectos de amplio espectro y rápido inicio de acción son los nuevos compuestos de *aminopirrolidina* (**Figura 1.12**) desarrollados por la empresa farmacéutica *Otsuka*<sup>924</sup>.

- La empresa *Lundbeck* proporciona *compuestos indano* (**Figura 1.12**), dando lugar a otro tipo de TRIs válidos para el tratamiento del TDAH<sup>925</sup>.

- La compañía *Neurocure Ltd* patenta compuestos que exhiben actividad como potentes inhibidores de la recaptación de NA y en los sitios de acción del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>. Es el caso de *lofepramina*<sup>926</sup> (**Figura 1.12**), un antidepresivo tricíclico estructuralmente similar a imipramina y extensamente metabolizado a desipramina, con muy baja cardiotoxicidad. Hasta la fecha, ningún ensayo clínico ha sido dirigido en pacientes TDAH. Finalmente, un profármaco noradrenérgico usado como antihipertensivo, la *droxidropa*, es investigado en un estudio abierto, en el que demuestra mejoría de los síntomas de TDAH en adultos sin efectos adversos significativos<sup>927</sup>.

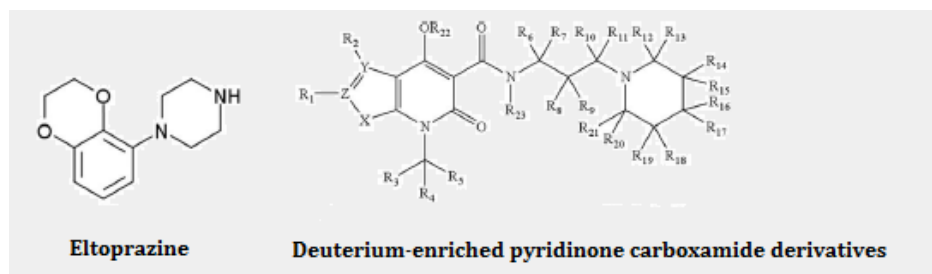


**Figura 1.12.** Otros inhibidores de la recaptación triple con amplios efectos terapéuticos<sup>9</sup>.

❖ **Agonistas del receptor de serotonina:**

▪ En este grupo incluimos una droga basada en la *fenilpiperazina*, creada por *Amarantus Bioscience*, la *eltoprazina clorhidrato* (**Figura 1.13**). Actúa como agonista parcial de los receptores 5-HTR<sub>1A</sub> y 5-HTR<sub>1B</sub>, y como antagonista del receptor 5-HTR<sub>2C</sub>. Es una droga no estimulante desarrollada inicialmente para tratar la agresividad<sup>928</sup>, que se encuentra actualmente en ensayos clínicos en fase III para demostrar su eficacia en el TDAH en adultos. A pesar de que su diana terapéutica son los receptores serotoninérgicos, la evidencia preliminar sugiere una efectividad significativa para mejorar la inatención y la hiperactividad, no ocurriendo así con la impulsividad.

▪ Otros compuestos que actúan como agonistas totales o parciales del subtipo 4 del receptor de serotonina (5-HTR<sub>4</sub>) son los nuevos derivados *carboxamida-piridinona enriquecidos en deuterio* (**Figura 1.13**). La empresa *Dhanoa DS* posee una patente<sup>929</sup> comprendida por un transportador y un compuesto enriquecido en deuterio, que actúan como potenciadores cognitivos cuando son administrados solos o en combinación con donepezilo o memantina.



**Figura 1.13.** Fórmula química de eltoprazina y derivados carboxamida-piridinona enriquecidos en deuterio como agonistas de los subtipos del receptor de serotonina<sup>9</sup>.

❖ **Agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2A:**

Además de las ya mencionadas formulaciones de liberación sostenida de *guanfacina* y *clonidina*, la empresa *Arbor Pharmaceuticals* acaba de completar un ensayo clínico en fase II (*Identifíer: NCT01876719* en *Clinical-Trials.gov*) con otro agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 (**AR08**)<sup>930</sup>. **AR08** es una droga estudiada para el cese del hábito tabáquico, que estimula específicamente los receptores de NA sin significativa influencia en la neurotransmisión DA, minimizando, por tanto, la probabilidad de abuso o dependencia<sup>9</sup>.

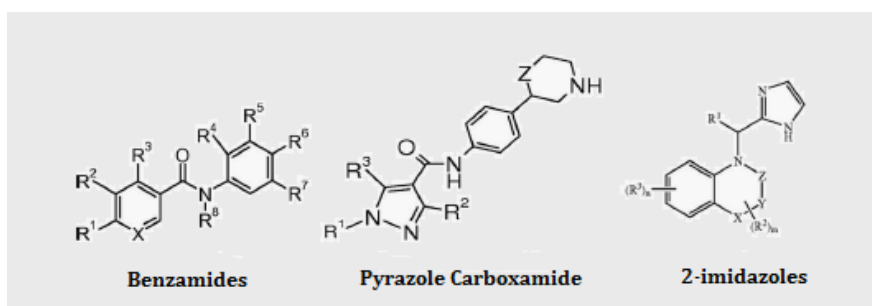
❖ **Agonistas del receptor asociado a aminas traza (TAAR):**

Las anfetaminas actúan por medio de la activación del TAAR<sup>931</sup>, que incrementa la actividad de las aminas biogénicas, especialmente NA y DA y, con ello, la actividad de los neurotransmisores excitatorios a nivel cerebral. Los TAAR son activados por aminas traza, las cuales pertenecen a un grupo de aminas referidas a menudo como “anfetaminas endógenas”, dada su capacidad para incrementar la liberación de monoaminas por medio de su

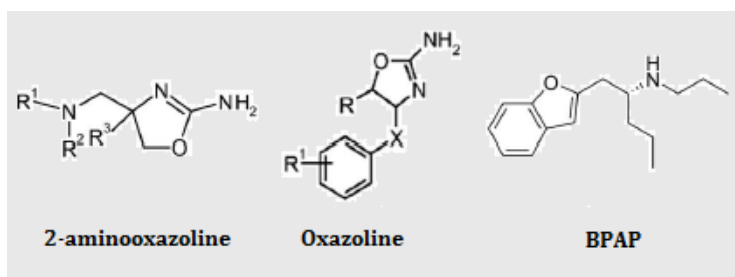
desplazamiento desde las vesículas sinápticas y el intercambio de transportadores de monoaminas en la membrana plasmática. Las aminas traza se superponen con las aminas biogénicas clásicas en cuanto a estructura, metabolismo y localización subcelular se refiere. Están presentes en el sistema nervioso de los mamíferos en cantidades más bajas que los neurotransmisores clásicos, e incluyen *ptiramina*, *2-feniletilamina*, *triptamina* y *octopamina*. Entre los TAAR el más representativo es el subtipo 1 (TAAR<sub>1</sub>), perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteínas G, y codificado por 9 genes pertenecientes a tres subfamilias distintas.

- *Hoffmann-La Roche* ha emitido la **benzamida**<sup>932</sup> y, más recientemente, los compuestos **carboxamida**<sup>933</sup>, los cuales muestran una alta afinidad por los TAARs, especialmente por TAAR<sub>1</sub>. El derivado **carboxamida-triazol** agonista de TAAR<sub>1</sub> muestra la capacidad para regular tanto la acción dopaminérgica como la función de los psicoestimulantes<sup>933</sup>.

- Otros compuestos que actúan como ligandos endógenos de TAARs son los **compuestos 2-imidazol sustituidos**<sup>934</sup>, también diseñados por la misma industria farmacéutica (**Figura 1.14**).



**Figura 1.14.** Compuestos representativos de *Hoffmann-La Roche* que actúan como agonistas del receptor asociado a aminas traza<sup>9</sup>.



**Figura 1.15.** Otros compuestos con selectividad hacia TAAR<sub>1</sub>: 2-aminoxazolina y oxazolina, también de *Hoffmann-La Roche*, y el benzofurano BPAP, con propiedades psicotrópicas y antidepresivas<sup>9</sup>.

- Los **compuestos oxazolínicos**, como la **2-aminoxazolina** (**Figura 1.15**), y los **benzofuranos**, también muestran adecuada afinidad por TAAR<sub>1</sub><sup>935</sup>. Estos últimos actúan en su mayor parte como agonistas indirectos monoaminérgicos, así como agonistas parciales de los receptores 5-HTR<sub>2A</sub> y 5-HTR<sub>2B</sub>. Entre ellos, el **benzofuranilpropil-aminopentano (BPAP)** (**Figura 1.15**), previamente demostrado como un agente antidepresivo y psicotrópico, ha sido patentado recientemente con el fin de determinar su eficacia para la prevención y/o tratamiento del TDAH<sup>936</sup>.

#### ❖ **Antipsicóticos:**

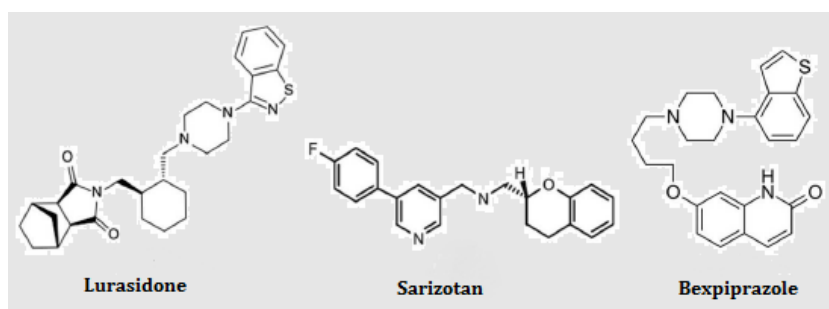
A pesar de haber sido asociados con un riesgo incrementado de efectos adversos en niños, especialmente metabólicos (obesidad, diabetes tipo 2), los **antipsicóticos atípicos** son

recomendados por diversas guías clínicas como alternativa terapéutica en el TDAH comórbido con trastornos de conducta cuando las intervenciones psicopedagógicas y el tratamiento con psicoestimulantes no resulta satisfactorio<sup>937</sup>. Los agonistas 5-HTR<sub>1A</sub> pueden proteger contra el deterioro cognitivo por medio de dos mecanismos: por un lado, favoreciendo la neurogénesis en adultos y, por otro, incrementando los niveles de DA en el córtex prefrontal<sup>938</sup>. De esta forma, los **ligandos con un mecanismo dual**, que actúan tanto sobre los receptores dopaminérgicos como los serotoninérgicos, están siendo investigados como nuevos antipsicóticos. De ellos, el único a la venta hasta la fecha es el *aripiprazol*.

- El *Sarizotan* (**Figura 1.16**) es un compuesto agonista de 5-HTR<sub>1A</sub> con propiedades adicionales sobre los receptores DRD<sub>3</sub> y DRD<sub>4</sub>. Patentado por *Merz Pharma*, parece mostrar propiedades terapéuticas sobre el TDAH sin los efectos adversos previamente mencionados, aunque ningún ensayo clínico en estos pacientes ha sido aún publicado<sup>939</sup>.

- Otra droga con alta afinidad por receptores de DA, NA y 5-HT es el *Brexipiprazol* (**Figura 1.16**). Administrado en combinación con los fármacos aceptados para el TDAH<sup>940</sup>, exhibe un amplio espectro de acción, con menores efectos adversos y un perfil adecuado de tolerabilidad y seguridad en comparación con los antipsicóticos típicos y atípicos.

- *Lurasidona* (**Figura 1.16**) es otro agente antipsicótico atípico, patentado por la farmacéutica *Dainippon Sumitomo*<sup>941</sup>, con una alta afinidad por el receptor DRD<sub>2</sub> y por los receptores noradrenérgicos  $\alpha$ -2C y serotoninérgicos 5-HTR<sub>1A</sub>, 5-HTR<sub>2A</sub> y 5-HTR<sub>7</sub>, sin apenas afinidad por receptores muscarínicos o histaminérgicos. Puede ser útil para el tratamiento del TDAH en monoterapia o en combinación con un agonista del receptor DR<sub>4</sub>.



**Figura 1.16.** Compuestos con actividad antipsicótica propuestos para el TDAH<sup>9</sup>.

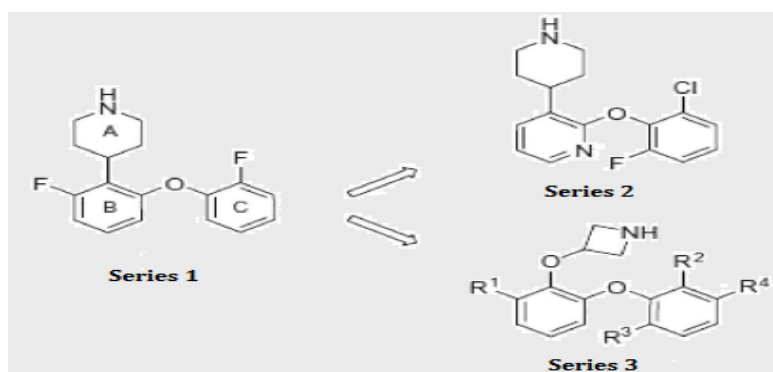
- *Molindona* es otro antipsicótico patentado por la farmacéutica *Supernus* (*SPN-810*)<sup>942</sup>, actualmente en fase III del ensayo clínico para comprobar su efectividad como terapia adyuvante en la agresividad impulsiva acompañante al TDAH. Actúa primariamente como antagonista selectivo del receptor DRD<sub>2</sub>, minimizando los síntomas de agresión, hiperactividad y psicosis. Muestra antagonismo adicional con el receptor DRD<sub>5</sub> y una afinidad adicional por los receptores colinérgicos y adrenérgicos. Opuestamente a otros antipsicóticos, su ingesta se asocia con pérdida de peso. En un estudio de rango de dosis, aleatorizado y de grupos paralelos, en fase 2A, *molindona* produce mejoría dosis-dependiente en niños con TDAH y problemas severos de conducta a lo largo de 9-12 semanas<sup>943</sup>.

#### ❖ **Fármacos con un mecanismo dual (inhibidores de la recaptación de NA y agonistas parciales del receptor 5-HTR<sub>1A</sub>) (SNRIs):**

- *Duloxetina* es un ejemplo de estos fármacos inhibidores de la recaptación serotoninérgica y noradrenérgica. Es una droga de prescripción que mejora las funciones ejecutivas en pacientes con depresión mayor y con trastorno de ansiedad generalizado<sup>944</sup>.

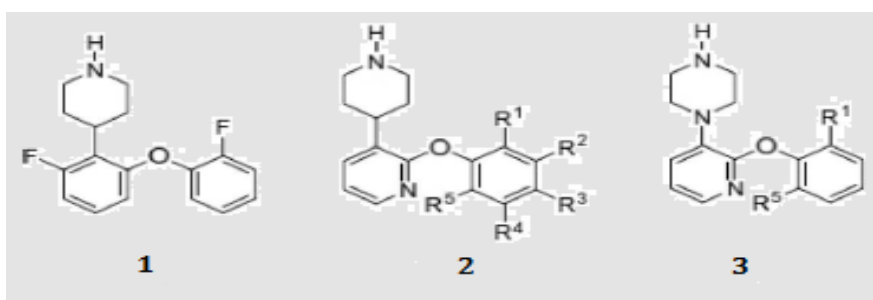
- Sirviéndose de la estrategia de acción de los fármacos SNRI, Pettersson et al. divulgan el descubrimiento de un conjunto de compuestos de este tipo, como son los derivados *azetidina* y *pirrolidina*<sup>945</sup> (**Figura 1.17**), que podrían ser prometedores para el tratamiento de

los síntomas de trastornos neuropsiquiátricos como depresión, ansiedad y TDAH. Estas drogas están desprovistas de actividad sobre el receptor de DA<sup>945</sup>, mientras mantienen una actividad agonista parcial por el receptor 5-HTR<sub>1A</sub>. Su inhibición del receptor de NA parece incrementar la señalización dopaminérgica en el córtex prefrontal con escaso impacto sobre las vías de recompensa. Esta acción indirecta sobre los niveles de dopamina prefrontal puede ser potenciada con fármacos agonistas de 5-HTR<sub>1A</sub>, como *aripiprazol* o *brexpiprazol*<sup>946</sup>.



**Figura 1.17.** Estructura química de los derivados azetidina y pirrolidina<sup>9</sup>.

▪ Laboratorios *Pfizer*<sup>947</sup> ha patentado *derivados fenoxipiridilo* y publicado su evaluación farmacológica como compuestos con estas propiedades duales (**Figura 1.18**).



**Figura 1.18.** Estructura de los derivados 2-fenoxipiridilo propuestos para el tratamiento del TDAH<sup>9</sup>.

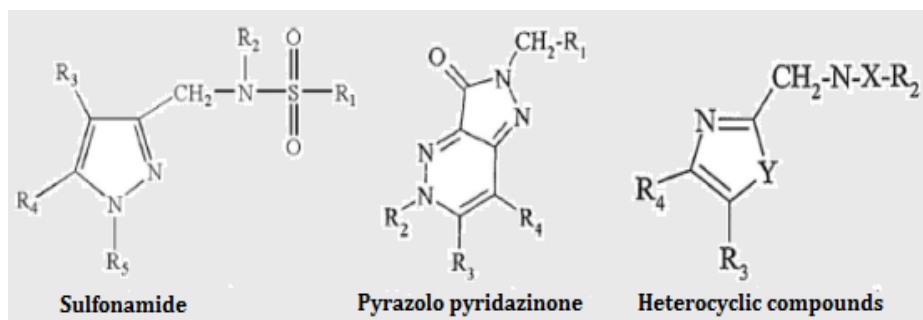
❖ **Moduladores del receptor de cannabinoides (opioides):**

La señalización de cannabinoides endógenos desempeña funciones en la regulación homeostática de la neurotransmisión sináptica del sistema nervioso maduro, e interviene en las reacciones de impulsividad<sup>948</sup>.

▪ La empresa *Ariel-University Research and Development Co.* proporciona compuestos farmacéuticos de agonistas inversos del **receptor cannabinoide tipo 2 (CB<sub>2</sub>)**, que constan de **4'-metil-honokiol**, y que podrían ser válidos como tratamiento del TDAH<sup>949</sup>.

▪ La farmacéutica *Sanofi-Aventis* patenta **compuestos sulfonamida**<sup>950</sup> (**Figura 1.19**), **derivados pirazolo-piridazinona**<sup>951</sup> y otros **compuestos heterocíclicos**<sup>952</sup> como antagonistas del receptor de cannabinoide.





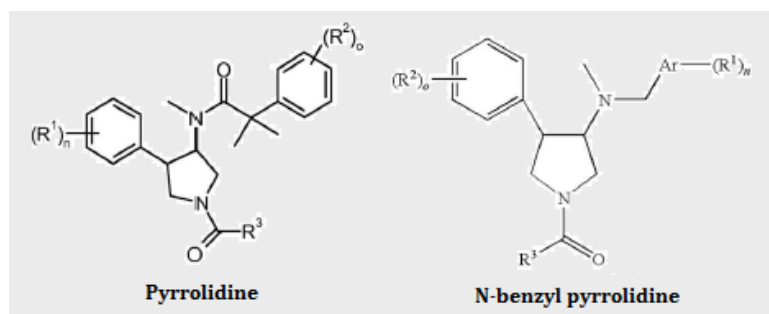
**Figura 1.19.** Estructura química de sulfonamida y otros dos compuestos propuestos para el TDAH como moduladores del receptor de cannabinoides<sup>9</sup>.

- El *receptor opioide  $\mu$  (MOPR)* media el circuito de recompensa provocado por el MTF (vía la activación del receptor  $DRD_1$ ). Una baja dosis de antagonistas opioides, como la naltrexona<sup>953</sup>, puede prevenir la activación del MOPR y, consecuentemente, atenuar los efectos de recompensa del MTF. De esta forma, la administración conjunta de naltrexona y MTF puede reducir el potencial de abuso secundario a la administración de psicoestimulantes<sup>9</sup>.

❖ **Antagonistas del receptor de neuroquininas:**

Los neuropéptidos relacionados estructuralmente, incluyendo la sustancia P y las neuroquininas A y B, pertenecen a una familia de péptidos referidos como *taquiquininas*, que comparten una secuencia carboxilo terminal (Phe-X-Glyc-LeuMet-NH<sub>2</sub>) y actúan como neurotransmisores y neuromoduladores. Se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC y están asociados con trastornos neuropsiquiátricos. Estos péptidos ejercen sus efectos por medio de receptores acoplados a proteínas G de tres subtipos, conocidos como receptores *neuroquinina-1 (NK<sub>1</sub>)*, *neuroquinina-2 (NK<sub>2</sub>)* y *neuroquinina-3 (NK<sub>3</sub>)*. Los antagonistas no peptídicos de estos receptores pueden proporcionar oportunidades terapéuticas para diversos trastornos<sup>9</sup>.

- *Hoffmann-La Roche* patenta *derivados pirrolidínicos (Figura 1.20)* como antagonistas duales de los receptores  $NK_1/NK_3$ <sup>954</sup>. Ambos receptores se localizan en las estructuras corticolímbicas cerebrales, donde modulan la transmisión dopaminérgica.



**Figura 1.20.** Pirrolidinas con actividad como antagonistas del receptor de neuroquinina<sup>9</sup>.

- Otros antagonistas de los receptores  $NK_1$  y  $NK_3$  son patentados por *Hoffmann-La Roche*<sup>955</sup>, *GlaxoSmithKline (GSK)*<sup>956</sup> y *AstraZeneca*<sup>957</sup>, quedando representados en las (**Figuras 1.21 y 1.22**). Consisten en *fórmulas derivadas de piridina* que proporcionan un beneficio terapéutico para los síntomas del humor asociados con la esquizofrenia, mientras exhiben un perfil mejorado de efectos adversos. El compuesto piridínico patentado por *AstraZeneca*, el AZD0328, se muestra útil en el tratamiento del TDAH en adultos<sup>958</sup>.

- Los *compuestos lactámicos (Figura 1.22)*, patentados por *GSK*<sup>959</sup>, muestran una actividad específica como antagonistas de la sustancia P y otras neuroquininas.

▪ Los **derivados de la piperidina** (Figura 1.22) actúan como antagonistas selectivos de los receptores NK<sub>3</sub>. Estos receptores propician la liberación de monoaminas biogénicas (DA, NA y 5-HT), con lo que su bloqueo puede reducir la activación excitatoria de estos neurotransmisores. Esta acción puede tener propiedades antipsicóticas<sup>960</sup> y ser útil en pacientes seleccionados con TDAH.

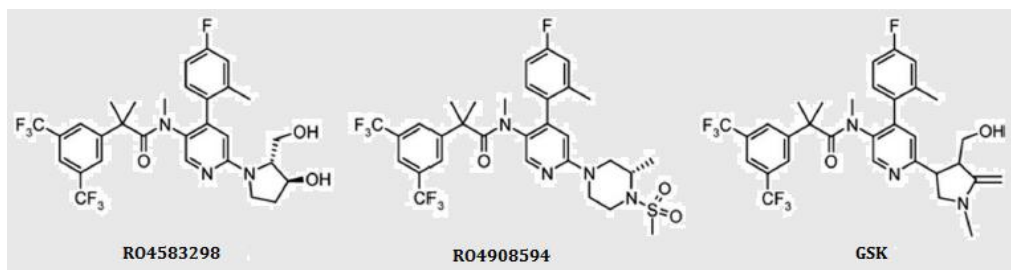


Figura 1.21. Otros antagonistas de los receptores de neuroquininas en desarrollo para el TDAH<sup>9</sup>.

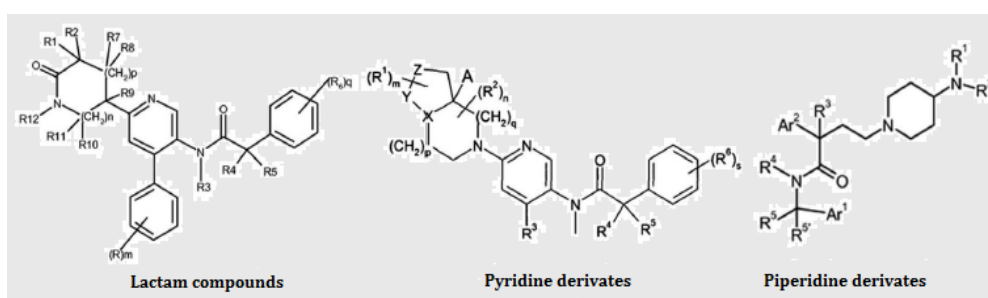


Figura 1.22. Estructura química de derivados lactámicos, piridínicos y piperidínicos propuestos como antagonistas de los receptores de neuroquininas<sup>9</sup>.

#### ❖ Antagonistas del receptor NMDA:

Estos antagonistas del receptor NMDA están desarrollados con un perfil de tolerabilidad mejorado respecto a los de primera generación, e incluyen la **memantina** y el antihistaminérgico **latrepirdina**. Concretamente, la **memantina** es un derivado del aminoadamantano (amantadina) no competitivo y con una afinidad baja a moderada por el receptor NMDA, en el que ejerce una acción de bloqueo. Carece de efectos secundarios a nivel del SNC, y está aprobado para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. En niños, la empresa farmacéutica *Merz* ha patentado un método para tratamiento con **memantina** en niños diagnosticados de TEA o TDAH combinado<sup>961</sup>. Hasta la fecha, sólo disponemos de ensayos aleatorizados abiertos en niños y adolescentes para investigar su efectividad en monoterapia en TEA y TDAH, así como en el TOC, con unos resultados beneficiosos y un adecuado perfil de seguridad.

#### ❖ Moduladores AMPA:

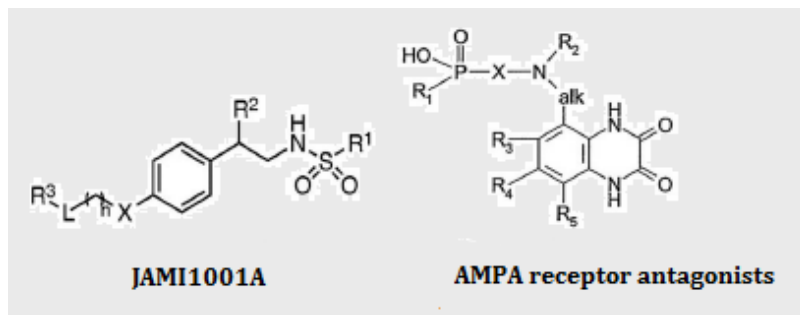
La circulación del receptor **AMPA** ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) y la transmisión glutamatérgica en las interneuronas gabaérgicas del córtex prefrontal parece ser regulada por receptores DRD<sub>4</sub>, que controlan las sinapsis excitatorias en las neuronas del circuito local y la inhibición gabaérgica de la red neuronal de la corteza prefrontal. Los moduladores alostéricos positivos de los receptores AMPA facilitan la plasticidad sináptica y mejoran formas diversas de aprendizaje y memoria mediante la corrección de la hipofunción glutamatérgica mediada por receptores NMDA<sup>962</sup>. Existen tres clases de moduladores de los receptores AMPA: las **benzamidas**, las **tiadiazidas** y las **biarilsulfonamidas**.

▪ Un **derivado amida-pirazol**<sup>963</sup>, llamado **JAMI1001A** (Figura 1.23), es un modulador alostérico del receptor AMPA con un buen perfil terapéutico en trastornos neurológicos como esquizofrenia, TDAH y depresión.



▪ La empresa *Novartis Pharm.* ha patentado combinaciones de antagonistas del receptor AMPA, como los **derivados de la quinazolina**, y compuestos seleccionados como litio, ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato, antidepresivos y antiepilépticos para el tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos específicamente relacionados con la afectividad y la atención<sup>964</sup>. Derivados de la **quinazolinodiona**, como **inhibidores de la fosfodiesterasa-7**, han sido propuestos de utilidad para el tratamiento del TDAH<sup>965</sup>.

▪ Otros agonistas del receptor AMPA, como *CX-1739*, han sido interrumpidos en estudios de fase II en el TDAH.



**Figura 1.23.** Propuestos compuestos para el tratamiento del TDAH basados en la modulación del receptor AMPA<sup>9</sup>.

#### ❖ **Histaminérgicos:**

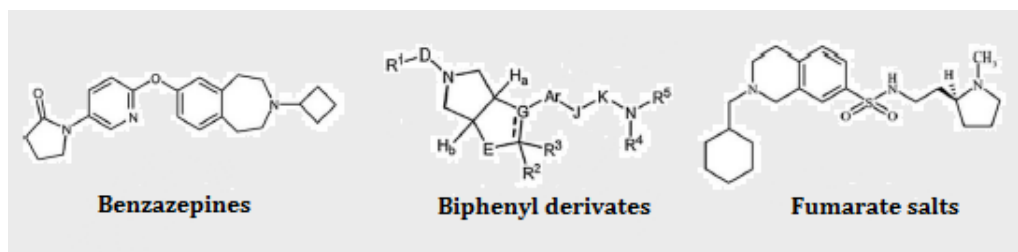
El receptor 3 de la histamina (H<sub>3</sub>R) es un autorreceptor presináptico a nivel del SNC que regula la síntesis y liberación de histamina, además de modular la liberación de otros neurotransmisores principales. Los **agonistas inversos de H<sub>3</sub>R** pueden ser eficaces en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva, la obesidad y el TDAH<sup>966</sup>.

▪ Un **derivado de la benzacepina** (compuesto químico heterocíclico formado por un anillo de benceno unido a un anillo de azepina) (**Figura 1.24**), patentado por la empresa *Glaxo*, el *1-[6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-yl)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona*, muestra actividad como agonista inverso de H<sub>3</sub>R<sup>967</sup>.

▪ La industria *Arena Pharma* ha patentado diversos **derivados bifenilo** (**Figura 1.24**) como moduladores del H<sub>3</sub>R para el tratamiento del TDAH<sup>968</sup>.

▪ Otros derivados de este tipo han sido patentados por *Sanofi Aventis*<sup>969</sup>, como es el caso de las **sales fumarato** (**Figura 1.24**), y por *Ingenium Pharm*<sup>970</sup>.

Parece que una cantidad terapéuticamente efectiva de antihistamina, administrada junto a MTF, logra efectos sinérgicos capaces de regular negativamente factores neurotróficos.



**Figura 1.24.** Compuestos representativos con actividad como moduladores del H<sub>3</sub>R<sup>9</sup>.

▪ Compuestos **sulfonamida-aminoetano**, que son antagonistas de los receptores de orexina, han sido patentados por la empresa *Merck*<sup>971</sup>. Los mencionamos en este apartado porque moléculas como los agonistas del H<sub>1</sub>R y los antagonistas del H<sub>3</sub>R están estrechamente

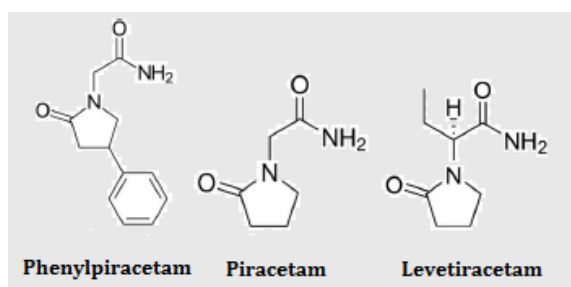
relacionados con el sistema de la orexina/hipocretina. Este sistema comprende dos péptidos diferentes localizados en el hipotálamo e implicados en varias funciones homeostáticas. Las neuronas de este sistema localizadas en los núcleos hipotalámicos perifornical y dorsomedial incrementan el despertar, mientras que las ubicadas en el hipotálamo lateral se encuentran implicadas en el estímulo del hambre y otras actitudes de búsqueda, así como en los mecanismos de recompensa. Las primeras (núcleos perifornical y dorsomedial) pueden ser hipoactivadas, mientras que las segundas (hipotálamo lateral) parecen ser sobreactivadas en los pacientes con TDAH. Aquellas moléculas cuya diana de acción son las neuronas del sistema hipocretina/orexina pueden ocasionar un aumento de los episodios de despertar y una disminución del apetito en estos pacientes.

- De forma independiente, Missbichler et al.<sup>972</sup> y la empresa *Dr. Healthcare España*<sup>973</sup> han patentado compuestos para la administración de la **enzima diamino-oxidasa (DAO)** en pacientes diagnosticados de TDAH. Esta enzima cataliza la desaminación del grupo primario amino de la histamina para producir imidazol-acetaldehído. El objetivo de crear compuestos sintéticos de la misma es aportarla en situaciones en que resulta deficitaria, como es el caso del TDAH, en el que aproximadamente el 80% de niños exhibe un déficit congénito de la misma, y en el que la mayoría de las drogas prescritas son inhibidores de la actividad de esta enzima.

#### ❖ **Compuestos racémicos:**

Los compuestos racémicos son un conjunto de drogas que comparten un núcleo de pirrolidina y que incrementan la memoria a través de interacciones con receptores colinérgicos y glutamatérgicos en el SNC. Sus efectos son diversos: el fenilpiracetam es un estimulante comercializado en Rusia, el piracetam es un potenciador cognitivo y el levetiracetam es usado como anticonvulsivante (**Figura 1.25**).

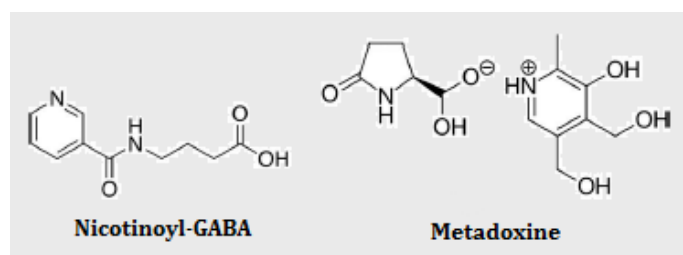
- *Cellixbio Private* desarrolla composiciones<sup>974</sup>, basadas en la estructura de los compuestos racémicos, de un **conjugado molecular con ácido docosaheptaenoico o con nicotinoil-GABA** (**Figura 1.26**). Éste último es un suplemento dietético formado por la combinación de niacina y GABA, previamente investigado como un pro-fármaco gabaérgico. Estos compuestos se proponen como una alternativa terapéutica para el TDAH.



**Figura 1.25.** Compuestos del grupo racémico con utilidad propuesta para el TDAH<sup>9</sup>.

- La **Metadoxina (MDX)** (**Figura 1.26**) es una sal de pares de iones de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) y 2-pirrolidona-5-carboxilato (o también llamado ácido piroglutámico, PGA), empleada para tratar la intoxicación alcohólica. Las enzimas dependientes de piridoxal fosfato (forma activa de la vitamina B<sub>6</sub>) desempeñan un papel en la biosíntesis de cuatro neurotransmisores: 5-HT, adrenalina, NA y GABA. La *metadoxina*, sin embargo, es un modulador de la neurotransmisión gabaérgica con alta afinidad por el transportador de GABA y sin ningún efecto sobre las monoaminas, por lo que carece de potencial de abuso o adicción. *MDX* posee propiedades agonistas selectivas sobre los receptores 5-HTR<sub>2B</sub>. *Alcobia Ltd.* ha patentado *metadoxina de liberación extendida*<sup>975</sup>, un potenciador de la función cognitiva empleado en el tratamiento del TDAH y el Síndrome de X Frágil. La *MDX* se encuentra

actualmente en ensayos clínicos en fase III para adultos con TDAH, y en fase II para el TDAH en edad pediátrica. Hasta la fecha, los resultados obtenidos en adultos sugieren que la *MDX* puede ser más efectiva para el subtipo inatento del TDAH<sup>976</sup>, con un rápido comienzo de acción en un ensayo aleatorizado, cruzado, doble ciego, controlado por placebo y de dosis única.



**Figura 1.26.** Compuestos para el tratamiento del TDAH asociados a GABA<sup>9</sup>.

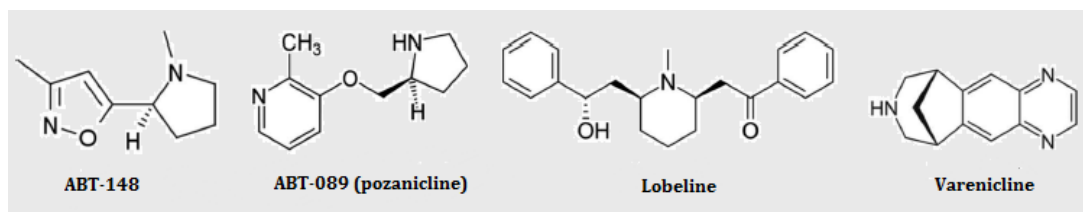
❖ **Potenciadores cognitivos:**

- Los síntomas cognitivos de la Enfermedad de Alzheimer son tratados actualmente con **inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa**, como el *donepezilo*, o **antagonistas del receptor NMDA**, como la *memantina*. El *donepezilo* se ha empleado como tratamiento del TDAH, aunque ningún estudio controlado con placebo ha sido identificado. Sí se ha patentado un método terapéutico con *memantina* para el tratamiento de TEA en niños o del subtipo combinado del TDAH<sup>961</sup>.

- *Sabcomelina* es un **agonista parcial selectivo del receptor colinérgico muscarínico** que fue suspendido para el tratamiento del Alzheimer debido a pobres resultados, y que actualmente ha sido patentado por *Minster Research* para tratar el trastorno cognitivo asociado a TDAH y al trastorno por déficit de atención<sup>977</sup>. *Difenidol hidrocloreuro (1,1-difenil-4-piperidín-1-ylbután-1-ol)* es un antagonista muscarínico empleado como antiemético y antivertiginoso, que ejerce efecto anticolinérgico mediante interacciones con receptores muscarínicos de los subtipos 1, 2, 3 y 4. Ha sido patentado como terapia para la depresión y el TDAH<sup>978</sup>.

- Respecto a los **receptores de acetilcolina nicotínicos**, *Abbott* ha dirigido ensayos en fase II para diversos agonistas de estos receptores, tales como *ABT-418* (agente con efecto nootrópico, neuroprotector y ansiolítico) (**Figura 1.27**), *ABT-089 (pozaniclina)* y *ABT-894 (sofiniclina)*<sup>979</sup>, que parecen ser eficaces en adultos con TDAH del subtipo inatento. *Pozaniclina* (**Figura 1.27**), sin embargo, no ha resultado eficaz en niños en base a las puntuaciones obtenidas en el *ADHD Rating Scale-IV*<sup>980</sup>. Otros agonistas selectivos del receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  son *lobelina* (**Figura 1.27**) y *vareniclina* (**Figura 1.27**)<sup>981</sup>, ambos comercializados como tratamientos para el hábito tabáquico y otro tipo de adicciones. *Lobelina* redistribuye los almacenes de DA y NA en las neuronas, mejorando modestamente el trabajo de memoria en adultos en un estudio prospectivo (*Identifier: NCT 00664703* en *Clinical-Trials.gov*), aunque sin mejoría de la atención<sup>982</sup>. *Vareniclina*, por su parte, ha sido propuesta para el tratamiento de desórdenes cognitivos en una formulación de liberación controlada<sup>983</sup>.

- La **enzima 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1** regula el funcionamiento glucocorticoideo a nivel del SNC, y protege contra las alteraciones ocasionadas por las anomalías en el metabolismo de los corticoides. Ha sido propuesta para el tratamiento de déficit cognitivos asociados con diversos desórdenes y con la declinación relacionada con la edad<sup>984</sup>.



**Figura 1.27.** Estructura de 4 agonistas parciales de receptores de acetilcolina nicotínicos<sup>9</sup>.

A continuación, en la (**Tabla 1.15**) agrupamos estos compuestos en función de los síntomas para los que se ha comprobado mayor efectividad.

**Tabla 1.15.** Agrupación de nuevos compuestos y potenciales tratamientos según sus principales efectos.

| Análogos a amfetaminas | Comorbilidad depresiva   | Potenciadores cognitivos                                      | TDAH y abuso de alcohol | Agresividad   | Memoria de trabajo                            |
|------------------------|--|---|-------------------------|---|---|
| Agonistas TAAR.        | Inhibidores recaptación triple.<br>Inhibidores recaptación dual. | Antagonistas H3R.<br>Agonistas de receptores de acetilcolina. | Metadoxina.             | Eltoprazina (agonista 5-HT).<br>Molindona (agonista DRD <sub>2</sub> ). | Inhibidores fosfodiesterasa (modulador AMPA). |

❖ **Otros enfoques terapéuticos:**

- *Genomind LLC* patenta composiciones farmacéuticas que incluyen un precursor o compuesto tanto de metilglicina como de acetilcisteína<sup>985</sup>. Estos compuestos de N-acetil-cisteína decrecen la actividad de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR).
- Otra opción propuesta para el tratamiento del TDAH es la mejora de las funciones cognitivas por medio de la inducción de cetosis vía acetoacetato y 3-hidroxiacetato, o mediante la suplementación con nutracéuticos (alimentos con efecto beneficioso sobre la salud humana) en la forma de conjugados moleculares con agentes farmacéuticos para el TDAH (por ejemplo, modafinilo)<sup>986</sup>.

**1.1.10. Comorbilidad.**

La comorbilidad se define como la ocurrencia simultánea de dos o más condiciones nosológicas no relacionadas<sup>987</sup>. Ahora bien, a medida que avanza el conocimiento científico, se hallan mecanismos comunes a nivel fisiopatológico entre el TDAH y otros trastornos comórbidos asociados, como el TND o el TEA<sup>988</sup>.

Según el estudio MTA del Instituto Nacional de Salud Mental norteamericano (NIMH)<sup>989</sup>, aproximadamente un 67% de los niños diagnosticados de TDAH cumple, en el mismo momento, criterios diagnósticos de otro trastorno psiquiátrico. De este porcentaje, un 33% presenta un único trastorno comórbido, mientras que un 16% presenta dos y un 18% de los pacientes puede presentar tres o incluso más comorbilidades<sup>990</sup>. La prevalencia de determinadas comorbilidades varía según la edad, como ocurre en los trastornos por abuso de sustancias, más frecuentes durante la adolescencia y edad adulta<sup>300</sup>. La (**Tabla 1.16**) muestra la frecuencia con la que se presentan las principales comorbilidades en los pacientes con TDAH.

Hemos de considerar la comorbilidad como uno de los retos diagnósticos y terapéuticos en el TDAH. Por un lado, complica la evaluación clínica de nuestro paciente, ya que puede modificar sus síntomas nucleares (así, el TDAH asociado a ansiedad suele presentarse con menor impulsividad que en el grupo no comórbido). Por otro, los pacientes TDAH con comorbilidad presentan peor pronóstico y mayores dificultades de adaptación psicosocial, lo que hace más complejo su tratamiento<sup>988</sup>.

**Tabla 1.16.** Trastornos comórbidos y su prevalencia en el TDAH<sup>736</sup>.

---

|  |
|--|
| Trastornos de aprendizaje: trastornos de la lectura (8-39%), de cálculo (12-30%) <sup>94</sup> .   |
| Trastorno del desarrollo de la coordinación motora (47%) / Retraso de la coordinación motora (52%) <sup>94</sup> .                                     |
| Trastornos del desarrollo del habla (35%) / Trastornos expresivos (pragmáticos) (10-54%) <sup>94</sup> .   |
| TEA (26%) <sup>94</sup> .  |
| TND (entre 40 y 60%) <sup>94,790</sup> .   |
| Trastorno disocial (14,3%) <sup>790</sup> .  |
| Trastorno de tics/Síndrome de Tourette (10,9%) <sup>790</sup> .  |
| Trastorno por abuso de sustancias (riesgo de 2 a 5 veces mayor en la adolescencia si hay comorbilidad con trastorno disocial) <sup>790</sup> .         |
| Trastornos del estado de ánimo: depresión mayor (3,8%) / trastorno bipolar (2,2%) <sup>790</sup> .   |
| Trastorno de ansiedad (angustia, fobia, obsesivo compulsivo, ansiedad generalizada, ansiedad de separación) (entre el 25 y el 35%) <sup>94,790</sup> . |
| Trastorno de sueño (entre el 30 y el 60%) <sup>94</sup> .  |

---

#### ***1.1.10.1. Comorbilidad con trastorno negativista desafiante (TND) y trastorno de conducta (TC).***

La comorbilidad con TND/TC es una de las más frecuentes en la población clínica<sup>988</sup>. Generalmente, los espectros clínicos del TND y del TC se consideran superponibles (el 90% de los niños con TC presenta también un TND), aunque en el TND la clínica es menos severa y suele preceder a un TC<sup>991</sup>. Entre un 54 y un 67% de los niños de 7 años que acuden a consulta presenta un TND, y entre un 20 a 40% se asocia a TC cuando alcanzan la adolescencia. En la edad adulta, el trastorno de conducta persiste en un 26% de los casos, y un 12% desarrolla un trastorno de personalidad antisocial<sup>992</sup>. Además, el TND y el TC constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de un trastorno por consumo de sustancias durante la adolescencia tardía y la edad adulta<sup>993</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se hallan nexos etiológicos comunes entre el TDAH y el TND/TC. Aunque estudios en gemelos abogan por la contribución de factores genéticos en esta relación<sup>994</sup>, otros autores apoyan la existencia de condicionantes psicosociales comunes a ambos trastornos<sup>995</sup>.

Durante el proceso diagnóstico, es conveniente evaluar si, además de los síntomas nucleares del TDAH, el paciente presenta enfados frecuentes (“rabietas”), irritabilidad, discusiones con los adultos, intención de dañar, hostilidad o actitudes vengativas desde la infancia, puesto que todo ello puede sugerir una asociación con un TC y, secundariamente, un peor curso de la enfermedad durante la adolescencia y edad adulta<sup>988</sup>.

Las acciones terapéuticas que llevemos a cabo deben intensificarse desde el punto de vista sintomatológico y preventivo, y adoptar un enfoque multimodal para ambos trastornos:

- El tratamiento farmacológico propio del TDAH, especialmente con estimulantes de liberación prolongada, debe ser comenzado cuanto antes, a fin de prevenir y mejorar los síntomas del TC. Los  $\alpha$ -2 agonistas (clonidina, guanfacina) son útiles para atenuar la irritabilidad y la agresividad. Incluso puede ser preciso hacer uso de neurolépticos de segunda generación (risperidona) para paliar las explosiones de agresividad extrema, o asociar estabilizadores del ánimo (valproato, litio), si los primeros no son eficaces. Por supuesto,

haremos uso de estos últimos fármacos siempre que se monitoricen posibles efectos adversos y que otras alternativas psicológicas o educacionales y los fármacos de primera línea no hayan mostrado resultados significativos<sup>988</sup>.

- El tratamiento psicológico para niños y adolescentes debe enfocarse al reconocimiento de emociones, empatía, autocontrol y habilidades sociales. Existen estrategias de intervención con los padres, denominadas *parent training*, dedicadas a mejorar la comunicación entre padres e hijos por medio del refuerzo positivo, la instauración efectiva de órdenes y límites y la ignorancia de las situaciones de agresividad<sup>996</sup>.

- Ante los problemas a nivel legal (delincuencia) que puede implicar la comorbilidad con TC, puede ser de ayuda la notificación a intervenciones psicosociales comunitarias de supervisión en la familia, la escuela o el entorno social<sup>988</sup>.

#### **1.1.10.2. Comorbilidad con trastornos de ansiedad.**

Hasta un 25% de los niños y adolescentes con TDAH que acuden a los servicios clínicos sufre un trastorno de ansiedad asociado<sup>997</sup>. Es más frecuente en aquellos pacientes con una baja autoestima, y aunque se presenta por igual en niños y niñas en edad infantil, durante la adolescencia es más frecuente en el sexo femenino<sup>988</sup>. En los trastornos de ansiedad, una situación escasamente amenazante es capaz de generar una cognición ansiosa desproporcionada, que conduce a una conducta evitativa por parte del individuo. Junto a esta cognición puede aparecer sintomatología física vegetativa (sudoración, palpitaciones...). Esta situación debe perpetuarse un mínimo de 6 meses<sup>988</sup>.

Los síntomas pueden estar asociados a diversas situaciones, dando lugar a los diversos trastornos de ansiedad reconocidos por la clasificación DSM-5<sup>998</sup>:

- *Trastorno de ansiedad generalizada* en el caso de preocupaciones generadas por el rendimiento escolar o la imagen personal.
- *Trastorno de ansiedad por separación* ante la separación de sus seres queridos.
- *Fobias específicas* ante situaciones u objetos que entrañan un riesgo objetivo.
- *Trastorno de ansiedad social* por el miedo ante situaciones sociales en las que están expuestos a crítica por otras personas.
- *Agorafobia* en el caso de lugares públicos.
- *Trastorno de angustia* si presentan ataques de pánico recurrentes sin un claro desencadenante.

Fisiopatológicamente, no se hallan desencadenantes genéticos comunes entre TDAH y ansiedad<sup>988</sup>.

En algunos casos puede ser difícil diferenciar ambos trastornos. Hemos de sospechar un trastorno de ansiedad asociado a TDAH en aquellos pacientes que muestran preocupaciones excesivas o miedo, así como obsesiones o compulsiones. Para ello es importante interrogar al paciente y no sólo a los padres, porque la percepción que éstos tienen de la sintomatología emocional del niño puede no ser acertada<sup>988</sup>. Por otro lado, el trastorno de ansiedad puede modificar la clínica del TDAH, disminuyendo la sintomatología impulsiva y aumentando la dificultad de aprendizaje, debido a una mayor afectación de la memoria de trabajo. El subtipo inatento de TDAH es el que con más frecuencia presenta trastornos de ansiedad<sup>988</sup>.

En relación al tratamiento:

- Desde el punto de vista farmacológico, poco difiere de aquel administrado para el TDAH asociado a otras comorbilidades<sup>790</sup>. Se recomienda comenzar por tratar el trastorno más invalidante para el paciente. Si consideramos que es el trastorno de ansiedad, comenzaremos por utilizar un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), y si es el TDAH, se optará por un estimulante como primera línea, aunque la ATX también puede ser efectiva.

▪ El tratamiento psicológico es bastante útil. Debe ser de tipo cognitivo-conductual, centrado en la reestructuración de cogniciones ansiosas y de baja autoestima, en la exposición a las situaciones evitadas y en el manejo de la sintomatología física de ansiedad. También está indicado para los padres<sup>988</sup>.

#### **1.1.10.3. Comorbilidad con tics y trastorno de Tourette.**

Los tics se definen como movimientos o vocalizaciones repetitivos, coordinados, bruscos y rápidos, sin propósito aparente y parcialmente involuntarios<sup>988</sup>. Se presentan en aproximadamente un 20% de los niños en edad escolar, tienen un cierto componente hereditario y su evolución es fluctuante, tendiendo a la mejoría durante la adolescencia. Habitualmente no requieren tratamiento específico. La forma grave de trastorno por tics es el trastorno de Tourette, consistente en múltiples tics crónicos, tanto motores como fónicos<sup>988</sup>.

Un 10-30% de los niños con TDAH tiene tics, y un 38-75% de los pacientes con tics presenta un TDAH. Los tics pueden empeorar el funcionamiento psicosocial de los niños con TDAH, y ser un factor de riesgo para la aparición de problemas de conducta<sup>988</sup>.

La etiología de los tics y el trastorno de Tourette no parece totalmente aclarada, aunque se defiende la existencia de factores de índole genética, neurobiológica (problemas perinatales), ambiental-autoinmunitaria (síndrome PANDAS) y psicológica (los tics aumentan con la ansiedad). Se cree que el mecanismo fisiopatológico estriba en una alteración de las vías dopaminérgicas en los ganglios basales y en el trayecto córtico-estriado-tálamo-cortical<sup>988</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, el primer paso es realizar una adecuada psicoeducación del paciente, padres y profesores. Aunque el uso de fármacos es infrecuente, en caso de ser preciso recurrir a ellos se aconseja administrar  $\alpha$ -2 agonistas adrenérgicos (clonidina, guanfacina) o antagonistas dopaminérgicos (neurolepticos del tipo de risperidona, aripiprazol, haloperidol, pimozida...) <sup>988</sup>. Además, debemos añadir el tratamiento adecuado para el TDAH, tema objeto de debate, pues clásicamente se ha considerado a los estimulantes como intensificadores de los tics. Sin embargo, cada vez hay más datos, como el reciente metaanálisis de Cohen et al.<sup>827</sup>, que niegan la aparición de tics o el empeoramiento de los mismos asociado al tratamiento con psicoestimulantes. Incluso se afirma que la clonidina puede mejorar tanto la clínica de TDAH como los tics, especialmente si se asocia a MTF<sup>988</sup>. Ahora bien, ello implicaría el despistaje de problemas cardiovasculares antes del inicio del tratamiento farmacológico, y la realización de electrocardiogramas y controles de tensión arterial de forma periódica durante el tratamiento.

#### **1.1.10.4. Comorbilidad con trastorno por uso de sustancias (TUS).**

El TDAH es un factor de riesgo de padecer TUS, pero también de que este abuso se inicie a edades más tempranas y progrese más rápidamente hacia la cronicación. Este riesgo aumenta si el TDAH se asocia a un TC, como ya hemos mencionado. Por otro lado, la comorbilidad TDAH y TUS puede conducir al padecimiento de otros trastornos psiquiátricos (trastornos del humor, ansiedad) <sup>988</sup>. La sustancia más frecuente es el tabaco, y entre las ilegales, la marihuana. En adultos con TDAH, se evidencia mayor riesgo de consumo de alcohol y tabaco y también de sustancias ilegales como cannabis, cocaína o heroína <sup>988</sup>.

Es por todo ello que el pediatra debe investigar, ya desde la preadolescencia, el abuso de sustancias en los pacientes diagnosticados de TDAH. Se debe sospechar en aquellos pacientes que muestren un patrón de sueño, apetito y libido excesivamente alterados<sup>65</sup>.

En cuanto al tratamiento, además de la intervención psicológica, se recomienda un tratamiento eficaz y precoz del TDAH en la infancia como medida preventiva, ya que se asocia a un menor riesgo de consumo de sustancias posterior. En la adolescencia se recomienda el uso



de psicoestimulantes de liberación prolongada o incluso de ATX, ya que en los jóvenes con TC o TUS es frecuente el uso recreativo de los psicoestimulantes<sup>988</sup>.

#### **1.1.10.5. Comorbilidad con trastornos depresivos.**

El trastorno depresivo se asocia a un 20-30% de los casos de TDAH en una población clínica<sup>94, 999</sup>. Incluso se calcula que la Depresión Mayor es 5,5 veces más frecuente en los jóvenes con TDAH frente a aquellos que no padecen este trastorno<sup>988</sup>.

Hay estudios que identifican una causa genética común al TDAH y a los trastornos depresivos<sup>988</sup>, otros sostienen que la relación entre ambas patologías puede ser debida a una desregulación de los ritmos biológicos a causa de alteraciones en el sistema de la melatonina<sup>1000,1001</sup>. En este sentido, es de interés considerar un estudio de Cubero-Millán et al.<sup>24</sup> en el que son medidas las concentraciones séricas diurnas de melatonina y su excreción urinaria nocturna (6-sulfatoximelatonina, aMT6s) en pacientes con TDAH con y sin comorbilidad depresiva. Parte de los resultados de este estudio demuestran, por un lado, que las concentraciones de melatonina no difieren significativamente entre el grupo TDAH con síntomas depresivos comórbidos y el grupo de pacientes TDAH sin estas manifestaciones, y por otro, que la mejoría de la sintomatología depresiva tras la administración de MTF de liberación prolongada no se asocia a una modificación en los niveles de melatonina respecto a los previos al tratamiento para el grupo con comorbilidad depresiva. Dos neuroesteroides, como alopregnanolona y dehidroepiandrosterona, muestran una respuesta diferente a MTF en función de la presencia de sintomatología depresiva en pacientes con TDAH<sup>1002</sup>. Mencionamos estos ejemplos a fin de subrayar el interés que representa la presencia añadida de síntomas comórbidos en los pacientes con TDAH, tanto por el reto diagnóstico que entraña como por el desafío a nivel terapéutico, todo ello secundario, en parte, a un entramado de modificaciones neurobioquímicas aún sin esclarecer y que podrían ser objeto de investigaciones futuras. Por otro lado, no debemos olvidar que situaciones como el estrés escolar, el bajo rendimiento académico y las dificultades en el establecimiento de relaciones sociales, que típicamente experimentan los pacientes con TDAH, pueden aumentar su susceptibilidad a experimentar sintomatología depresiva. Si ésta es secundaria al TDAH, es probable que mejore al tratar este trastorno<sup>988</sup>. Por otro lado, la relación entre TDAH y depresión está íntimamente relacionada con la presencia de TC<sup>988</sup>.

La detección del trastorno de depresión comórbido puede ser complicada para el clínico, ya que el TDAH tiende a enmascararlo. Los problemas de concentración e irritabilidad, así como alteraciones del sueño y del apetito, pueden ser comunes a ambos, si bien la presencia de anhedonia, retraimiento social, astenia, cogniciones depresivas, ideas de muerte y retraso psicomotor, deben despertar nuestras sospechas. Por tanto, resulta de especial interés incluir en nuestra anamnesis preguntas acerca de posible irritabilidad, pérdida de interés en actividades placenteras y en la socialización, aparición de ideación suicida e ideas de muerte<sup>988</sup>. Precisamente, los pacientes con TDAH son los que mejor reconocen en ellos mismos los síntomas ansiosos y depresivos<sup>1003</sup>.

El tratamiento farmacológico es similar al que explicamos para el trastorno de ansiedad: dependerá del trastorno prevalente. Si el TDAH es el desorden que incapacita en mayor medida al paciente, comenzaremos por tratar con psicoestimulantes (o ATX, en su defecto) y evaluaremos su eficacia en el control de ambos trastornos. Si la clínica depresiva no mejora, habrá de añadirse un ISRS (fluoxetina a dosis de 10-20 mg/día o sertralina a 50-200 mg/día). Por el contrario, si la depresión es severa, será necesario iniciar ambos tratamientos conjuntamente (ISRS y psicoestimulantes), además de considerar otras medidas, como el ingreso hospitalario<sup>988</sup>. Respecto al aspecto no farmacológico del tratamiento, es recomendable



la terapia cognitivo-conductual dirigida a tratar la depresión y el TDAH, combinada con sesiones de psicoeducación a los padres acerca de los síntomas que deben vigilar<sup>988</sup>.

#### **1.1.10.6. Comorbilidad con trastorno bipolar (TB).**

El TB es un trastorno grave del humor, de curso crónico y recurrente, caracterizado por la presencia de episodios depresivos y de manía o hipomanía. Su origen es probablemente genético, y su inicio tiene lugar antes de los 18 años en más de la mitad de los casos<sup>988</sup>.

Aunque la proporción de pacientes con TDAH que presenta un TB comórbido no es tan elevada, su combinación dificulta tanto el diagnóstico como el tratamiento<sup>1004</sup>. Esta asociación es más frecuente en el caso del subtipo combinado<sup>988</sup>.

Respecto al tratamiento, se recomienda el control inicial del TB por medio de estabilizadores del estado de ánimo o neurolépticos de segunda generación, y una vez el paciente se muestre eufórico, añadir un psicoestimulante<sup>988</sup>.

#### **1.1.10.7. Comorbilidad con trastornos del espectro autista (TEA).**

Los TEA constituyen un conjunto de trastornos del neurodesarrollo de variado espectro clínico según la gravedad de los síntomas, el nivel cognitivo, las comorbilidades y la edad de presentación. Se caracterizan por alteraciones en la interacción y comunicación social, la aparición de estereotipias e intereses restringidos y la intolerancia al cambio en sus rutinas y en su ambiente<sup>988</sup>.

A diferencia del DSM-IV-TR<sup>1005</sup>, el DSM-5<sup>998</sup> acepta la posibilidad de comorbilidad entre TDAH y TEA, además de sustituir el término TGD por TEA, e incluir dentro de éste último las categorías de autismo, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo infantil y trastorno generalizado del desarrollo no específico. Entre el 30 y el 50% de los pacientes con TEA asocia sintomatología propia de TDAH, lo que supone mayor dificultad en su adaptación funcional<sup>988</sup>. Aunque tanto en el TDAH como en el TEA se alteran las funciones ejecutivas, en el primero se afectan en mayor medida la memoria de trabajo y operativa y la inhibición cognitiva (lo que conduce a distractibilidad), mientras en el segundo existen mayores problemas en la flexibilidad cognitiva y la capacidad de abstracción<sup>988</sup>.

En cuanto a las medidas terapéuticas a llevar a cabo:

- Es indispensable una intervención psicoeducativa generalizada cognitivo-conductual de forma temprana, así como medidas de adaptación curricular y el apoyo de profesionales especializados<sup>988</sup>.

- El tratamiento farmacológico con psicoestimulantes debe utilizarse con precaución, comenzando por dosis bajas (MTF a dosis de 0,5-1,5 mg/kg/día), ya que, aunque resulta eficaz en un 60% de los casos asociados a TEA, presenta problemas de tolerancia y efectos secundarios (irritabilidad, agitación, insomnio) en el 40% restante. La ATX también puede ser de utilidad, así como los  $\alpha$ -2 agonistas (clonidina, guanfacina), especialmente en lo que a agresividad, irritabilidad y rigidez conductual se refiere<sup>846</sup>.

#### **1.1.10.8. Comorbilidad con trastornos del aprendizaje.**

Representan una de las principales comorbilidades del TDAH, ya que se presentan en un 20 a 40% de estos pacientes. Entre los pacientes con dislexia, el trastorno de aprendizaje más prevalente, el 25% muestra sintomatología de TDAH<sup>988</sup>. La asociación de ambos trastornos potencia el empeoramiento en el rendimiento escolar. La detección de esta comorbilidad implica una adecuada y amplia anamnesis y un estudio neuropsicológico dirigido.

El tratamiento incluye, por una parte, el específico del TDAH y, por otra, medidas de intervención psicopedagógicas, como son las reeducaciones y las adaptaciones escolares. Las primeras consisten en medidas de mejora de la lectura y escritura y en el desarrollo de estrategias compensatorias para avanzar en los aprendizajes. Las segundas implican la

introducción de facilidades en el material de aprendizaje y en las pruebas de evaluación a fin de promover el progreso académico del paciente<sup>988</sup>.

\*Otra importante comorbilidad y que es objeto de estudio en esta tesis doctoral, como son los trastornos del sueño, será tratada en el bloque temático siguiente.

### **1.1.11. Evolución.**

Varias dificultades se presentan al describir el curso clínico de un paciente con TDAH:

- En primer lugar, los cambios en los criterios diagnósticos experimentados tanto en las sucesivas versiones de la clasificación de la Academia Americana de Psiquiatría como en la establecida por la OMS. Pacientes calificados como TDAH según una versión pueden no cumplir criterios según la siguiente, por lo que, para describir su evolución clínica, es más correcto utilizar como referencia la clasificación empleada para su diagnóstico inicial<sup>65</sup>.

- En segundo lugar, hay que tener presente la diferencia en la edad a la que se detectan los diferentes síntomas nucleares de TDAH: más tempranamente en el caso de la hiperactividad-impulsividad (3-4 años) frente a la inatención (5-7 años), debido en parte a la mayor dificultad que entraña distinguir un niño “despistado/olvidadizo” de un paciente TDAH-inatento a edades tempranas, resultando más fácil considerar a un niño preescolar como “más inquieto de lo normal”<sup>69</sup>.

- La clínica del trastorno evoluciona a lo largo de la vida del niño, dependiendo del síntoma nuclear predominante, de la presencia de comorbilidades y del refuerzo que el niño recibe por su conducta<sup>65</sup>. Generalmente, durante la etapa preescolar, son preponderantes los síntomas conductuales y las dificultades para adquirir nuevos hábitos. Al comenzar el colegio, son notorias las dificultades en el aprendizaje, especialmente en las áreas de cálculo, escritura y lectura. Según avanza la etapa escolar, se hace patente la dificultad de organización y planificación de tareas, así como los problemas en las relaciones sociales, más en relación con la inatención y la impulsividad. Todo ello conduce no sólo a fracaso escolar, sino a una situación de baja autoestima y autoconfianza. En la adolescencia, la hiperactividad suele convertirse en inquietud interna, con verborrea y tendencia a la impulsividad, la cual puede ser causante de la implicación en conductas de riesgo, ya mencionadas<sup>65</sup>.

- Atendiendo al síntoma principal, la evolución es también diferente. Para aquellos en los predomina la inatención, la clínica tiende a disminuir a lo largo del tiempo, si bien sus niveles de atención serán menores a sus semejantes no afectados y se encontrarán por debajo de los requeridos para realizar las actividades de la vida diaria<sup>1006</sup>. Los pacientes que muestran, ante todo, predominio de hiperactividad-impulsividad experimentarán, de acuerdo al curso natural de la enfermedad, una mayor atenuación de sus síntomas en relación a los de inatención<sup>65</sup>.

### **1.1.12. Pronóstico.**

Un estudio longitudinal realizado sobre 5718 niños, de los que 367 son diagnosticados de TDAH, publica en 2013 los siguientes resultados en la revista *Pediatrics*<sup>1007</sup>:

- Casi el 30% de los niños con TDAH continúan padeciendo el trastorno al alcanzar la adultez. De ellos, el 81% manifiesta, al menos, un trastorno psiquiátrico.

- Los trastornos psiquiátricos encontrados con mayor frecuencia son el TUS, el Trastorno de Personalidad Antisocial, los episodios hipomaniacos, la Ansiedad Generalizada y la Depresión Mayor.

- La mortalidad es mayor en el grupo de TDAH que en el grupo control (1,9% frente a 0,74%), así como las cifras de suicidio.

A continuación, describimos un conjunto de factores protectores y de riesgo para el pronóstico del TDAH. Si bien deberíamos de potenciar los factores de protección tempranamente, hay otros factores sobre los que es más complicado intervenir (por ejemplo, edad o sexo), aunque conocerlos puede ayudarnos a intensificar nuestros esfuerzos desde el

punto de vista terapéutico y preventivo a fin de atenuar sus efectos sobre el pronóstico del paciente.

**a) Edad:**

Como ya hemos comentado, la hiperactividad motora se atenúa a medida que avanza la adolescencia, no sucediendo de tal manera en el caso de la impulsividad y el déficit de atención. De forma general, los síntomas de TDAH persisten en un 80% de los pacientes cuando llegan a la adolescencia (aunque aproximadamente un tercio de ellos cumple plenamente criterios diagnósticos), y en un 65% en la edad adulta (con criterios diagnósticos positivos en el 30%)<sup>736,1006,1007</sup>.

**b) Sexo:**

Aunque las series reportadas de pacientes no son amplias, parece que las niñas en edad escolar obtienen peores calificaciones y muestran una alteración mayor de la conducta y el funcionamiento social. Sin embargo, en edad adulta, las mujeres son menos susceptibles a padecer personalidad antisocial y TUS<sup>736,1006,1007</sup>.

**c) Subtipo de TDAH:**

Se consideran de peor pronóstico los subtipos combinado y, en especial, el hiperactivo-impulsivo. Ambos condicionan mayores tasas de fracaso académico y peores puntuaciones en las áreas de vocabulario y escritura, y en el cociente intelectual total durante la etapa escolar. En la adolescencia, se relacionan con mayores porcentajes de problemas de conducta y en las relaciones sociales, además de tasas más altas de trastorno antisocial y por abuso de sustancias. En adultos, la dificultad en el mundo laboral es mayor, así como la prevalencia de comorbilidades psiquiátricas<sup>736,1006,1007</sup>.

**d) Psicopatología en los padres:**

Los pacientes TDAH con padres con trastorno de la personalidad antisocial, problemas de conducta o dependencia y abuso de sustancias, muestran mayores tasas de ansiedad, trastorno depresivo mayor, agresividad y conducta antisocial. La ausencia de psicopatología familiar, por el contrario, se asocia con un buen pronóstico de este trastorno<sup>736,1006,1007</sup>.

**e) Entorno familiar:**

En general, aquellos entornos familiares con vínculos débiles, falta de disciplina, ambiente desestructurado o violencia intrafamiliar promueven una evolución más complicada de los pacientes con TDAH. Por otro lado, aquellos ambientes familiares en los que se favorece la comunicación, el orden, una disciplina coherente con la edad del paciente y el establecimiento de un control interno adecuado, facilitan una mejor respuesta terapéutica<sup>736,1006,1007</sup>.

**f) Comorbilidad:**

La presencia de patología comórbida añade un factor de riesgo para un curso más tórpido del TDAH, especialmente en el caso del TB, el TUS, el trastorno depresivo y la baja autoestima, el TND y el TC. Éste último se asocia a criminalidad y a una persistencia más alta del trastorno en la edad adulta<sup>736,1006,1007</sup>.

**g) Diagnóstico e intervención precoces:**

Aunque no hay evidencia científica sobre este último punto, el Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud establece que el diagnóstico precoz y el tratamiento correctamente orientado favorecen una evolución positiva<sup>736</sup>.

## 1.2. Trastornos del sueño en la infancia y su relación con el trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad.

### 1.2.1. Conceptos generales y fisiología del sueño.

El sueño es un estado fisiológico, reversible y cíclico<sup>1008</sup>, definido como un estado recurrente de inconsciencia del cual el sujeto puede ser despertado mediante estímulos internos y externos adecuados<sup>1009,1010</sup>.

Aunque antiguamente se consideraba el sueño como un estado pasivo, actualmente es conocido como un estado activo en el que interviene una compleja interacción de sistemas neuronales: diencéfalo, tronco del encéfalo y corteza cerebral. Durante el sueño tienen lugar funciones fisiológicas imprescindibles para el bienestar físico y psíquico de los individuos, que incluyen la homeostasis del SNC y el resto de tejidos, el restablecimiento de los almacenes de energía celular y la consolidación de la memoria<sup>1011,1012</sup>. La duración del sueño nocturno depende de numerosos factores, entre ellos la edad del individuo, su estado de salud y su estado emocional. El mantenimiento de una duración ideal del sueño permite realizar las actividades diarias con normalidad<sup>1008</sup>.

Existen dos tipos diferenciados de sueño: el *sueño REM* o de movimientos oculares rápidos, y el *sueño NREM*. El primero se asocia a una elevada actividad cerebral y a la presencia de ensoñaciones<sup>1013,1014</sup>, y es más frecuente al final de la noche. El segundo predomina al inicio de la noche y se subdivide, a su vez, en tres estadios, de acuerdo a la terminología recomendada por la Academia Americana de Medicina del Sueño<sup>1015</sup>: *N1*, el más breve, y correspondiente a la fase de sueño superficial; la fase *N2*, que comprende el 50% del tiempo total de sueño; y *N3*, que supone la fase de sueño más profundo y reparador<sup>1013</sup>. Durante la duración del sueño nocturno los periodos REM y NREM se alternan de forma cíclica (entre 4 y 6 veces)<sup>1008</sup>.

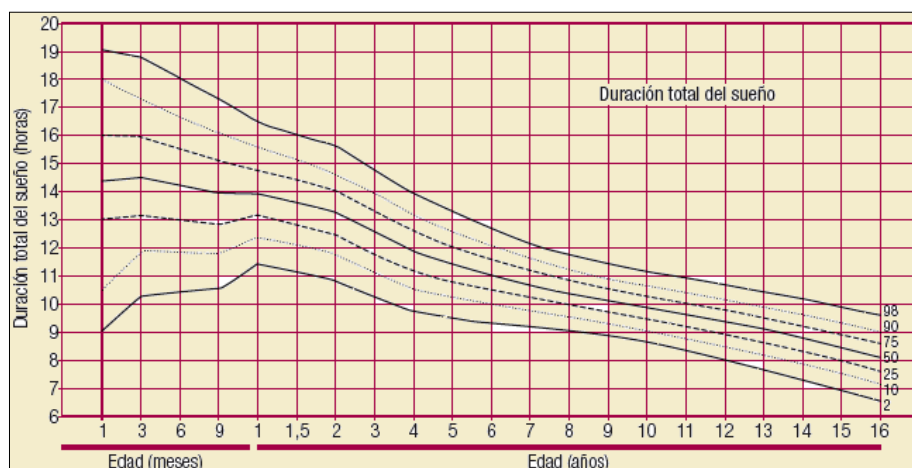
A lo largo de la vida, el comportamiento del sueño varía dependiendo de los ciclos biológicos intrínsecos y del entorno<sup>1008</sup>:

- En los primeros meses se distinguen tres tipos de sueño, conocidos como *sueño activo* (equivalente al sueño REM del adulto y el niño mayor), *sueño tranquilo* (similar al sueño NREM posterior) y *sueño indeterminado* (que no cumple ninguna de las características electroencefalográficas de los tipos anteriores). En los recién nacidos, cuyas necesidades de sueño pueden ser de 16 a 18 horas diarias, el sueño activo comprende el 60% del periodo total de sueño y precede al sueño tranquilo. A partir de los 2 meses de edad, se puede hablar de la aparición de sueño NREM, que ocupa la mayor parte del tiempo total de sueño y precede al sueño REM.

- En los niños en edad escolar, que deben dormir aproximadamente unas 10 horas al día, existe una mayor proporción de sueño profundo (fase N3) al inicio de la noche, mientras que el sueño REM abunda durante la segunda mitad del periodo nocturno.

- Los preadolescentes, quienes necesitan unas 9 a 10 horas de sueño diarias, presentan un retraso fisiológico del inicio del sueño, con una menor preponderancia de la fase de sueño profundo.

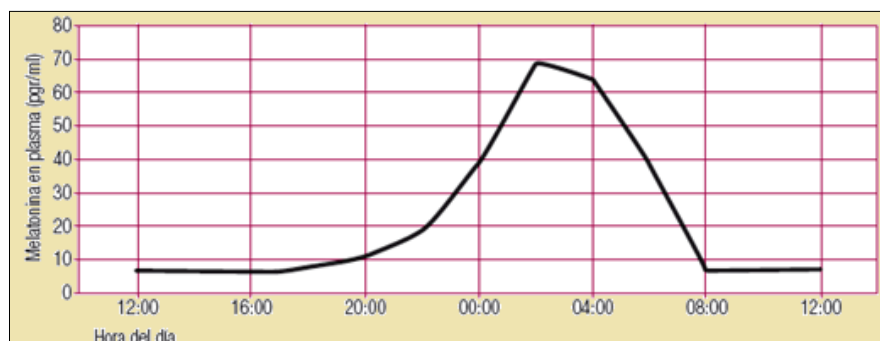
También la duración de los ciclos de sueño (episodio completo de sueño NREM seguido de un episodio de sueño REM) varía con la edad, siendo de 60-70 minutos en lactantes y entre 80 y 90 minutos en mayores de 3 años. Los despertares nocturnos son fisiológicos y su prevalencia disminuye con la edad (se presentan en un 15% de los niños de 3 años y en un 2% de aquéllos con 5 años de edad). La (**Figura 1.28**) muestra la variación de los percentiles de duración del sueño en función de la edad del sujeto.



**Figura 1.28.** Percentiles de duración total de sueño en 24 horas en relación con la edad<sup>1016</sup>.

Respecto a las funciones del sueño, el sueño NREM presenta una función restauradora, ya que favorece los procesos energéticos, la síntesis proteica y la regeneración celular, incrementando la liberación de hormona del crecimiento y disminuyendo la respuesta al estrés (síntesis de cortisol). El sueño REM, por su parte, participa en los procesos de atención y memoria<sup>1008</sup>. La falta de sueño provoca fatiga y afecta a las funciones perceptiva, cognitiva y psicomotora. En los niños, además, pueden añadirse manifestaciones conductuales en forma de “hiperactividad paradójica”, déficit atencional, problemas de aprendizaje y del desarrollo mental, así como dificultades para la interacción social. Todo ello puede conducir a impulsividad<sup>1008</sup>.

Por otro lado, no podemos finalizar el apartado de la fisiología del sueño sin mencionar la regulación de los *ritmos circadianos*. Se trata de ritmos biológicos intrínsecos de carácter periódico que se manifiestan con un intervalo de 24 horas. El centro regulador de todos los ritmos circadianos (*reloj biológico*) se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo<sup>1017,1018</sup>. El más representativo de estos ritmos en mamíferos es el *ciclo vigilia-sueño*, totalmente desarrollado en los primeros 6 meses de vida. Es regulado por señales externas del entorno, de las cuales la más potente es la exposición a la luz-oscuridad<sup>1008</sup>. La luz es percibida por la retina, lo que modula la síntesis de *melatonina*, hormona que favorece la sincronización del reloj interno y la alternancia natural del día y la noche. La luz artificial y el momento de su exposición pueden modificar sus ritmos de producción y afectar al ciclo vigilia-sueño (**Figura 1.29**).



**Figura 1.29.** Fluctuación de la secreción de melatonina a lo largo de un periodo de 24 horas<sup>1008</sup>.

Por otra parte, la melatonina está influenciada por la temperatura corporal, de forma que su pico de secreción coincide con la caída de la misma<sup>1019-1022</sup>. Aunque dedicaremos un apartado de esta tesis a las propiedades y utilidad actual de la melatonina, adelantaremos brevemente que

esta hormona tiene una función principal cronorreguladora, además de ejercer funciones antioxidantes, de vasoconstricción central/vasodilatación periférica, e intervenir en la aparición de la pubertad<sup>1008</sup>.

### 1.2.2. Prevalencia de los trastornos del sueño.

Los trastornos del sueño constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría, ya que sus consecuencias trascienden la propia esfera individual del niño para afectar la calidad de vida de sus padres y familiares<sup>1008</sup>.

A menudo lo que observamos son *problemas de sueño* en lugar de verdaderos *trastornos del sueño*. Los primeros hacen referencia a patrones de sueño insatisfactorios para los padres, el niño o el pediatra, pero no todos ellos indican necesariamente patología. Los *trastornos del sueño* se definen, sin embargo, como una alteración real de una función fisiológica que controla el sueño y opera durante el mismo<sup>1008</sup>. La distinción entre unos y otros es a menudo complicada, dependiendo más de la edad del niño que del propio patrón de sueño.

De forma general, se estima una prevalencia alrededor del 30% de problemas y/o alteraciones del sueño de diversa índole en los menores de 5 años. Una revisión de varios estudios demuestra que entre el 13 y el 27% de los padres de niños de 4 a 12 años de edad refiere dificultades en el sueño, y que éstas se mantienen estables a lo largo de la infancia<sup>1-3,1023</sup>. Otro estudio realizado en población americana reporta problemas de sueño en el 6 a 11% de niños entre 0 y 10 años, según referencias de los padres/cuidadores<sup>1024</sup>.

### 1.2.3. Clasificación de los trastornos del sueño.

Respecto a la clasificación de los trastornos del sueño, las dos más utilizadas son las propuestas por la *Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM)* y por la *OMS*. La primera dispone de una clasificación actualizada en 2014, la *3ª edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-3)*<sup>1015</sup>, la cual distingue 7 trastornos principales:

#### ❖ *Insomnio:*

Es la falta de sueño a la hora de dormir<sup>1025</sup>. Las causas más frecuentes de insomnio en la infancia y adolescencia son el insomnio por *higiene del sueño inadecuada* y el *insomnio conductual en la infancia*. El primero consiste en la presencia de actividades diurnas que impiden una adecuada calidad del sueño, o prácticas que impiden una correcta estructuración del mismo (siestas frecuentes durante el día, consumo rutinario de alcohol o cafeína, uso frecuente de videojuegos o teléfonos móviles)<sup>1008</sup>. El segundo, por su parte, hace referencia a la incapacidad del niño para conciliar el sueño si está solo, con resistencia a irse a dormir. Puede ser provocado por asociaciones inapropiadas con el inicio del sueño (presencia de los padres, de un objeto determinado), cuya ausencia retrasa el sueño de forma significativa, o por ausencia de límites establecidos. En esta última situación se identifican conductas de resistencia ante el hecho de irse a dormir (llanto, gritos, peleas, protestas verbales)<sup>1026, 1027</sup>.

#### ❖ *Trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRS):*

Entre ellos el más representativo es el *síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS)*, que consiste en una obstrucción total o parcial intermitente de la vía aérea superior, en la que se altera la ventilación normal durante el sueño y los patrones normales del mismo. Implica la presencia de ronquido, respiración dificultosa u obstructiva o consecuencias diurnas como somnolencia o hiperactividad. El criterio polisomnográfico para el SAHS pediátrico requiere la presencia de uno o más eventos obstructivos por hora de sueño (hipopnea obstructiva o apnea mixta u obstructiva), o bien la aparición de hipoventilación obstructiva, caracterizada

por una disminución de más de 50 mmHg en la presión parcial de CO<sub>2</sub> durante más del 25% del tiempo de sueño. Esta hipoventilación obstructiva debe acompañarse de ronquido, movimiento toracoabdominal paradójico o aplanamiento de la forma de la onda de presión de la vía aérea nasal<sup>1028</sup>.

❖ **Hipersomnia de origen central:**

Se trata de aquella no debida a trastornos del ritmo circadiano ni a trastornos respiratorios del sueño u otra causa que pueda alterarlo. La hipersomnia o somnolencia diurna excesiva es la imposibilidad para permanecer despierto durante la mayor parte del periodo de vigilia diurna. Puede tratarse de una **hipersomnia primaria o intrínseca**, caracterizada por una excesiva necesidad de sueño, o de una **hipersomnia secundaria o extrínseca**, debida a patologías que cursan con un sueño insuficiente. En ésta última se incluye la **privación crónica de sueño** en relación con el entorno y el estilo de vida, que constituye la principal causa de somnolencia diurna excesiva en la edad pediátrica<sup>1008</sup>.

❖ **Trastornos del ritmo circadiano:**

Tienen lugar por una desalineación significativa entre el reloj biológico interno y el esquema deseado de vigilia-sueño, aunque la cantidad y calidad del sueño son normales en estos casos. Todos ellos requieren una duración de tres meses para establecer su diagnóstico, excepto en el caso del **síndrome de jet lag**<sup>1029</sup>. Tienen una prevalencia del 10% en la edad pediátrica, en la que predomina el **síndrome de retraso de fase**, especialmente en adolescentes<sup>1008</sup>.

❖ **Parasomnias:**

Son trastornos del sueño que implican la aparición de fenómenos físicos o conductas no deseables predominante o exclusivamente durante el sueño. No existe alteración de los procesos responsables de los estados de vigilia y sueño en sí mismos. Se caracterizan por la presencia de actividad músculo-esquelética y cambios del sistema nervioso autónomo<sup>1027</sup>. El **sonambulismo** es una parasomnia que constituye el trastorno de sueño más frecuente en la infancia, con una prevalencia del 15% entre los 3 y 15 años<sup>1008</sup>. No obstante, las parasomnias más relacionadas con el TDAH son las **pesadillas** y la **enuresis**<sup>1030</sup>.

❖ **Trastornos del movimiento relacionados con el sueño:**

Se caracterizan por movimientos simples durante el sueño, a menudo estereotipados<sup>1028</sup>. Entre ellos destaca el **síndrome de piernas inquietas (SPI)**, un trastorno neurológico crónico sensitivo-motor caracterizado por la necesidad urgente de mover las piernas, generalmente asociado a una sensación desagradable. Estos síntomas predominan al final del día y se alivian con el movimiento<sup>1008</sup>. En su etiopatogenia se suponen factores genéticos<sup>1031,1032</sup>, una posible disfunción dopaminérgica<sup>1033</sup> e, incluso, un déficit de hierro<sup>1034, 1035</sup>, entre otros. Es capaz de deteriorar en gran medida la calidad de vida, ya que provoca insomnio, disminución de la atención, hiperactividad paradójica en niños y adolescentes, fatiga e, incluso, somnolencia diurna<sup>1008</sup>.

❖ **Otros trastornos del sueño:**

Codificados como G47.8 según la CIE-10. No los detallamos por escapar a los objetivos de este capítulo.

Cada uno de estos trastornos principales se subdivide a su vez en diversos tipos, que quedan recogidos en las (**Tablas 1.17-1.22**), basadas en la revisión llevada a cabo por Thorpy et al.<sup>1029</sup> en 2015. Junto a cada trastorno incluimos la codificación aceptada por la CIE-10 (OMS).

**Tabla 1.17.** Clasificación del insomnio según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10<sup>1029</sup>.

| Clasificación del insomnio según la ICSD-3  | Codificación correspondiente según la CIE-10   |
|---|--|
| <b>Insomnio crónico:</b><br>Requiere dificultad para iniciar el sueño durante un mínimo de 3 meses y una frecuencia de al menos 3 veces/semana, con consecuencias diurnas. Incluye el insomnio conductual de la infancia. | F51.01<br>Requiere una frecuencia mínima de 3 veces por semana durante al menos 1 mes. |
| <b>Insomnio transitorio</b>   | F51.02   |
| <b>Otros trastornos por insomnio</b>  | F51.09   |
| <b>Síntomas aislados y variantes normales:</b> excesivo tiempo en cama y poco durmientes ( <i>short sleeper</i> )   |  |

**Tabla 1.18.** Clasificación de los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRS) según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10<sup>1029</sup>.

| Clasificación de los trastornos respiratorios relacionados con el sueño según la ICSD-3 | Codificación correspondiente según la CIE-10 |
|---|--|
| <b>Apnea-hipopnea del sueño (SAHS):</b>   |  |
| Adulta  | G47.33                                       |
| Pediátrica  | G47.33                                       |
| <b>Síndrome de apnea del sueño central:</b>   |  |
| Apnea del sueño central con respiración de Cheyne-Stokes                                | R06.3  |
| Apnea del sueño central debida a enfermedad médica sin respiración de Cheyne-Stokes     | G47.37                                       |
| Apnea del sueño central debida a respiración periódica de alta altitud                  | G47.32                                       |
| <b>Trastornos de hipoventilación relacionados con el sueño:</b>                         |  |
| Síndrome de hipoventilación por obesidad  | E66.2  |
| Síndrome de hipoventilación alveolar central congénita                                  | G47.35                                       |
| Hipoventilación central de comienzo tardío con disfunción hipotalámica                  | G47.36                                       |
| Hipoventilación alveolar central idiopática   | G47.34                                       |
| Hipoventilación relacionada con el sueño debida a medicación o sustancia                | G47.36                                       |
| Hipoventilación relacionada con el sueño debida a enfermedad médica                     | G47.36                                       |
| <b>Trastornos de hipoxemia relacionada con el sueño:</b>                                |  |
| Hipoxemia relacionada con el sueño  | G47.36                                       |
| <b>Síntomas aislados y variantes de la normalidad:</b>                                  |  |
| Ronquido, catatrenia  |  |



**Tabla 1.19.** Clasificación de las hipersomnias de origen central según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10<sup>1029</sup>.

| Clasificación de las hipersomnias de origen central según la ICSD-3           | Codificación correspondiente según la CIE-10 |
|---|--|
| Narcolepsia tipo 1  | G47.411                                      |
| Narcolepsia tipo 2  | G47.419                                      |
| Hipersomnia idiopática  | G47.11                                       |
| Síndrome de Klein-Levin   | G47.13                                       |
| Hipersomnia debida a enfermedad médica  | G47.14                                       |
| Hipersomnia debida a medicación o sustancia                                   | F11-19                                       |
| Hipersomnia debida a trastorno psiquiátrico                                   | F51.13                                       |
| Síndrome de sueño insuficiente  | F51.12                                       |
| Síntomas aislados y variantes normales:<br>dormilones ( <i>long sleeper</i> ) |  |

**Tabla 1.20.** Clasificación de los trastornos del ritmo circadiano según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10<sup>1029</sup>.

| Clasificación de los trastornos del ritmo circadiano según la ICSD-3 | Codificación correspondiente según la CIE-10 |
|--|--|
| Síndrome de retraso de fase  | G47.21                                       |
| Síndrome de avance de fase   | G47.22                                       |
| Ritmo vigilia-sueño irregular  | G47.23                                       |
| Ausencia de ritmo circadiano en 24 horas                             | G47.24                                       |
| Síndrome del trabajo a turnos  | G47.26                                       |
| Síndrome de jet lag  | G47.25                                       |
| Trastornos del ritmo circadiano no específicos                       | G47.20                                       |

**Tabla 1.21.** Clasificación de las parasomnias según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10<sup>1029</sup>.

| Clasificación de las parasomnias según la ICSD-3   | Codificación correspondiente según la CIE-10 |
|--|--|
| <b>Parasomnias en sueño NREM:</b>                  |  |
| Despertares confusionales                          | G47.51                                       |
| Sonambulismo                                       | F51.3  |
| Terrores nocturnos                                 | F51.4  |
| Trastorno alimentario relacionado con el sueño     | G47.59                                       |
| <b>Parasomnias asociadas al sueño REM:</b>         |  |
| Trastornos del comportamiento durante el sueño REM | G47.52                                       |
| Parálisis del sueño aislada recurrente             | G47.51                                       |
| Pesadillas   | F51.5  |

|  |        |
|--|--------|
| <b>Otras parasomnias:</b>                              |        |
| Síndrome de explosión cefálica                         | G47.59 |
| Alucinaciones relacionadas con el sueño                | H53.16 |
| Enuresis   | N39.44 |
| Parasomnia debida a enfermedad médica                  | G47.54 |
| Parasomnia debida a medicación o sustancia             | F11.19 |
| Parasomnia no especificada                             | G47.50 |
| <b>Síntomas aislados y variantes de la normalidad:</b> |        |
| Somniloquia  |        |

**Tabla 1.22.** Clasificación de los trastornos del movimiento relacionados con el sueño según la ICSD-3 y codificación correspondiente por la CIE-10<sup>1029</sup>.

| <b>Clasificación de los trastornos del movimiento relacionados con el sueño según la ICSD-3</b> | <b>Codificación correspondiente según la CIE-10</b> |
|---|---|
| <b>Síndrome de piernas inquietas</b>  | G25.81  |
| <b>Trastorno por movimientos periódicos de las extremidades</b>                                 | G47.61  |
| <b>Calambres en las piernas relacionados con el sueño</b>                                       | G47.62  |
| <b>Bruxismo relacionado con el sueño</b>  | G47.63  |
| <b>Trastorno por movimientos rítmicos relacionados con el sueño</b>                             | G47.69  |
| <b>Mioclonus del sueño infantil benigno</b>   | G47.69  |
| <b>Mioclonus propioespinal en el comienzo del sueño</b>   | G47.69  |
| <b>Trastornos del movimiento relacionados con el sueño debidos a una enfermedad médica</b>      | G47.69  |
| <b>Trastornos del movimiento relacionados con el sueño debidos a una sustancia o medicación</b> | F11-F19   |
| <b>Trastornos del movimiento relacionados con el sueño no especificados</b>                     | G47.69  |
| <b>Síntomas aislados y variantes normales:</b>  |   |
| Mioclonus fragmentario excesivo   |   |
| Tremor del pie hipnagógico y activación muscular alternante de la pierna                        |   |
| Sacudidas hípnicas  |   |

#### **1.2.4. Relación entre trastornos del sueño y trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad.**

##### **1.2.4.1. Prevalencia y fisiopatología de la relación entre trastornos del sueño y trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad.**

Las quejas sobre problemas de sueño en los niños con TDAH son frecuentes en la práctica clínica, produciéndose en hasta un 55% de los casos según Corkum et al.<sup>4</sup>. Las primeras descripciones acerca de esta asociación datan de 1950, y son reportadas por Laufer y Denhoff<sup>1036</sup>. Los trastornos del sueño en niños y adolescentes con TDAH son diversos, probablemente debido a vías neurobiológicas comunes a nivel de áreas corticales responsables del despertar, al efecto de la medicación estimulante y a la presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos<sup>1037-1039</sup>. Por un lado, las conductas disruptivas asociadas al TDAH pueden influenciar el sueño nocturno con síntomas de insomnio, sueño de pobre calidad, resistencia a irse a dormir o duración del sueño insuficiente<sup>1037,1038</sup>. Por otro, los trastornos del sueño primarios, como SAHS, SPI y el trastorno por movimientos periódicos de las extremidades

(TMPE), ocasionan problemas neuroconductuales diurnos que asemejan los síntomas del TDAH, especialmente en niños<sup>1040</sup>.

La **prevalencia de trastornos del sueño en pacientes con TDAH se encuentra entre el 35 y el 70%**, y difiere en función del género, la edad, el subtipo de TDAH, el uso de medicación y la presencia de comorbilidad psiquiátrica<sup>1039, 1041-1046</sup>. Así, por ejemplo, en el TDAH con TND comórbido aparece resistencia por parte del individuo para irse a la cama y levantarse por las mañanas, lo que se sumaría a la tendencia al enfado y la irritabilidad, las discusiones, la actitud desafiante y vengativa y la adversidad psicosocial. Si el TDAH se asocia a depresión, podemos observar mayores quejas relacionadas con el sueño, así como un incremento de trastornos del movimiento relacionados con el sueño en el caso de TDAH con trastorno de ansiedad comórbido<sup>1047</sup>. Por su parte, el déficit de sueño crónico, que tiene lugar cuando el tiempo real de sueño es menor a las necesidades del individuo de forma continuada o cuando los periodos de vigilia son más largos de lo habitual, y al que pueden conducir estas dificultades en el sueño, influye de manera negativa en las funciones motora y cognitiva, así como en el estado emocional del niño/adolescente. Esto puede agravar la sintomatología presente en el niño con TDAH o provocar una sintomatología semejante a la de este trastorno en pacientes sanos<sup>1030</sup>. Así, desde el punto de vista cognitivo, aparecen conductas hiperactivas e impulsivas, dificultades de atención y concentración, aumento de la somnolencia diurna y afectación del lenguaje y la memoria; en lo que a la función motora se refiere, el cansancio excesivo conlleva una disminución de los reflejos que incrementa el riesgo de traumas y accidentes; respecto al estado emocional, el déficit crónico de sueño favorece la aparición de inestabilidad emocional, apatía, irritabilidad, inquietud, aumento de la agresividad, actitud opositora y baja tolerancia a la frustración.

Desafortunadamente, la evidencia aportada hasta la fecha por los estudios longitudinales acerca de la **fisiopatología o de la relación causa-efecto entre TDAH y trastornos del sueño**, que sería de merecida consideración desde un punto de vista terapéutico y preventivo, es muy escasa<sup>1048</sup>. Parece que los **mediadores neuroendocrinos melatonina y 5-HT** desempeñan un importante papel en esta relación. Estos neuromediadores influyen en la ingesta alimentaria<sup>1049</sup>, la inmunidad<sup>1050</sup>, la función neurológica<sup>1051</sup> y la respuesta al estrés<sup>1052</sup>. Los distintos niveles de 5-HT pueden reflejar diferencias en la externalización de conductas impulsivas entre los diferentes subtipos de TDAH<sup>1053</sup>, ya que parece que el desarrollo de la función serotoninérgica sigue vías diferentes en pacientes agresivos y no agresivos<sup>1054</sup>. De hecho, la concentración de serotonina a nivel plaquetario puede ser un marcador de impulsividad en los niños con TDAH<sup>1055</sup>. Por su parte, el ritmo de secreción de la melatonina se encuentra estrechamente relacionado con el ciclo vigilia-sueño en individuos sanos<sup>1056</sup>. En trastornos del ritmo circadiano, como el síndrome de retraso de fase, el tratamiento con melatonina adelanta la alternancia de este ciclo<sup>1057</sup>. Además, se muestra efectiva para tratar el insomnio en niños con TDAH<sup>1058</sup>, epilepsia<sup>1059</sup> y otros trastornos del neurodesarrollo en los que las alteraciones del sueño son frecuentes. De hecho, la discontinuación del tratamiento con melatonina conduce a recaída del insomnio de conciliación, incluso tras varios años de tratamiento<sup>824</sup>. Los estudios llevados a cabo por Molina-Carballo<sup>23</sup> y Cubero-Millán et al.<sup>24</sup> aportan evidencias sobre la implicación de estos dos neuromediadores en la asociación TDAH-trastornos del sueño. El primero de ellos<sup>23</sup> reporta menores concentraciones séricas de 5-HT durante la mañana en niños con TDAH en comparación con sus controles sanos, con similares niveles entre ambos durante la noche. Estos niveles vespertinos son ligeramente reducidos por la administración de MTF de liberación prolongada. En relación a la melatonina, y como también refuerzan los resultados del segundo estudio<sup>24</sup>, los niveles séricos son similares en pacientes control y con TDAH, siendo mayores durante la mañana que durante la noche. No ocurre así con la excreción urinaria nocturna de su producto 6s-aMT, que es mayor en los pacientes con TDAH. Por otro lado, las

concentraciones séricas de melatonina son significativamente más altas en el subtipo hiperactivo-impulsivo respecto al subtipo inatento. La administración de medicación (MTF de liberación prolongada) conduce a una reducción de los niveles matutinos de melatonina y a un incremento de su concentración nocturna, con una reducción de su excreción urinaria en forma de 6s-aMT. Esta disminución en la eliminación urinaria parece sugerir que la medicación estimulante induce una ruta alternativa para la metabolización de la melatonina<sup>24</sup>. En un principio se sostenía que la melatonina era metabolizada casi exclusivamente a 6-hidroximelatonina y a su producto de excreción, 6s-aMT. Posteriormente se describe la presencia de dos kinuraminas metoxiladas en la posición 5, la *N(1)-acetil-N(2)-formil-5-metoxikinuramina (AFMK)* y *N(1)-acetil-5-metoxikinuramina (AMK)*. Estos dos productos constituyen los principales metabolitos de la melatonina a nivel cerebral<sup>1060</sup>, y actúan como potentes inhibidores de la ciclooxigenasa, moduladores del metabolismo mitocondrial, eliminadores de monóxido de nitrógeno (NO) e inhibidores de las enzimas sintasas inducibles de NO<sup>1061</sup>. Los resultados descritos para melatonina y 5-HT son acordes al concepto de alteración de la sincronización (*desynchronisation*)<sup>1062</sup>, que también puede estar presente en otras patologías, como establecen Reiter et al.<sup>1063</sup>. La asincronización implica alteraciones en diversos aspectos de los ritmos biológicos que normalmente exhiben oscilaciones circadianas. Los posibles desencadenantes incluyen una combinación de escasa exposición a la luz diurna, que dificulta la sincronización normal del reloj biológico al ciclo de 24 horas y disminuye la actividad del sistema serotoninérgico, y de exposición a la luz nocturna, que puede alterar el reloj biológico y decrecer la secreción de melatonina<sup>1064</sup>. En los niños con TDAH la noche biológica es más corta, lo que podría asociarse a un retraso en el inicio de la secreción nocturna de melatonina, sin retraso en el final de la secreción de la misma<sup>1065</sup>.

#### **1.2.4.2. Factores que contribuyen a los trastornos del sueño en pacientes con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad.**

A continuación, describimos los factores más representativos que contribuyen a los diversos trastornos del sueño en los pacientes con TDAH. Es frecuente su asociación con el ronquido (más de la mitad de la noche), la enuresis, la dificultad para mantener el sueño (más de dos despertares nocturnos), la resistencia a irse a dormir y el trastorno por movimientos rítmicos<sup>1066</sup>.

##### **a) Trastornos del movimiento relacionados con el sueño:**

- **Síndrome de piernas inquietas (SPI):** su prevalencia en niños y adolescentes con TDAH se encuentra entre el 33 y el 52%<sup>1067, 1068</sup>. Los trastornos del sueño asociados con el SPI pueden mimetizar los síntomas del TDAH al provocar inatención, variabilidad del humor e hiperactividad paradójica. Además, en los niños severamente afectados por el SPI pueden aparecer manifestaciones diurnas como imposibilidad para permanecer sentados en el colegio, ya que necesitan levantarse y caminar frecuentemente con el fin de aliviar su disconfort, lo que conduce secundariamente a déficit en su atención<sup>1069</sup>. Muchos de estos niños aquejan verdaderos dolores de extremidades, identificados como “dolores de crecimiento”<sup>1070</sup>. La comorbilidad entre ambos trastornos<sup>1071</sup> puede ser debida a alteraciones en la función dopaminérgica o a deficiencia del hierro (cofactor en la síntesis de DA)<sup>1072</sup>, como hemos comentado previamente. Tampoco se puede descartar la intervención de factores genéticos, aunque hasta la fecha ningún resultado positivo ha sido reportado<sup>1073</sup>. Cuando ambos trastornos coexisten, los síntomas de uno pueden exacerbar los del otro: el TDAH puede empeorar las manifestaciones del SPI<sup>1074,1075</sup>, mientras que, al mismo tiempo, los pacientes con este trastorno del sueño pueden desarrollar resistencia a irse a dormir, que puede ser interpretada por los padres como una actitud oposicionista general, ignorándose la verdadera causa del comportamiento del niño<sup>5</sup>.

▪ **Trastorno por movimientos periódicos de las extremidades (TMPE):** su prevalencia es mayor entre los pacientes con TDAH, según reportan diversos estudios<sup>1076-1078</sup>. Ahora bien, parece que los movimientos de las extremidades en el TDAH son escasamente periódicos<sup>1079</sup>, por lo que los mecanismos conducentes a este trastorno en el TDAH son diferentes de los observados en el SPI y en el TMPE en general.

**b) Insomnio de conciliación:**

Como hemos sugerido previamente, el insomnio de conciliación en los pacientes con TDAH puede obedecer a un trastorno del ritmo circadiano ocasionado por un retraso en el inicio de la secreción nocturna de melatonina<sup>1080</sup>. Esto contribuye a síntomas de discomfort asociados con el sueño que pueden conducir a una resistencia a irse a dormir<sup>22</sup>.

**c) Trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRS):**

Su incidencia entre los niños y adolescentes con TDAH oscila entre el 25 y el 57%<sup>1081-1083</sup>. En los pacientes con TRS la existencia de hipercapnia, hipoxia y una producción aumentada de radicales libres y citoquinas inflamatorias (estrés oxidativo) puede ocasionar disfunción neurológica y conducir a síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad<sup>1084</sup>. En un reciente metaanálisis se comprueba una relación entre TDAH y TRS, con una mejoría moderada en los síntomas del TDAH tras la adenotonsilectomía<sup>1085</sup>.

**d) Problemas de sueño en pacientes con TDAH y trastornos psiquiátricos comórbidos:**

En estos casos los problemas de sueño están fuertemente asociados con las comorbilidades psiquiátricas (TC, trastorno oposicionista-desafiante, ansiedad y/o depresión)<sup>1040</sup>. En un estudio llevado a cabo por Becker et al. durante 1 año de seguimiento sobre una muestra de 81 niños con TDAH<sup>1086</sup>, la presencia de problemas de sueño se convierte en predictora del desarrollo posterior de problemas conductuales y síntomas propios del trastorno oposicionista-desafiante. A su vez, un incremento de las dificultades en el sueño puede ser secundario a la presencia de estas comorbilidades<sup>1087</sup>. A la hora de abordar estos trastornos del sueño, un consenso de expertos recomienda revisar la medicación por si fuera causante de los mismos (como en el caso de los ISRS), y en caso afirmativo, valorar si sus efectos sobre el sueño superan el beneficio causado sobre el trastorno psiquiátrico en sí mismo<sup>1088</sup>.

**e) Efecto de la medicación del TDAH sobre el sueño:**

Los fármacos de primera línea aprobados por la FDA para el tratamiento del TDAH, como es el caso del MTF y las diversas anfetaminas, ocasionan problemas de sueño en los ensayos llevados a cabo a corto y largo plazo<sup>5-8</sup>. Éstos incluyen dificultades para conciliar el sueño, despertares nocturnos, menor duración del tiempo real de sueño y dificultad para levantarse por la mañana<sup>1069</sup>. El impacto de estas medicaciones sobre el sueño del paciente depende de diversos factores como la edad, el sexo, la presencia de comorbilidad, la dosis y la duración del tratamiento, así como de si es la primera vez que el paciente recibe la medicación<sup>8, 1089-1092</sup>. El efecto “rebote” inducido por los estimulantes<sup>1093</sup> y/o el cese de la medicación durante los periodos de reevaluación de la necesidad de la misma<sup>1069,1088</sup> pueden agravar las alteraciones del sueño. La LDX, por su parte, ocasiona problemas de sueño en un porcentaje similar o incluso mayor que el MTF<sup>1094-1096</sup>. Podemos paliar el efecto adverso del insomnio causado por los psicoestimulantes con el cambio a medicaciones no estimulantes, como la ATX<sup>1097</sup>, que tiene menores efectos sobre la calidad del sueño, tanto en comparación con placebo<sup>1098</sup> como con MTF<sup>1099</sup>. Los efectos adversos sobre el sueño originados por la guanfacina y la clonidina de liberación extendida son también bien tolerados en general, como reportan ensayos clínicos recientes y metaanálisis<sup>841, 846, 1100-1102</sup>.

### 1.2.5. Evaluación diagnóstica de los trastornos del sueño en los pacientes con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad: utilidad de la actigrafía.

La influencia que la calidad del sueño ejerce sobre la sintomatología clínica y el rendimiento, como puede concluirse tras lo mencionado anteriormente, **apoya la necesidad de incluir evaluaciones clínicas del sueño en todo niño con problemas conductuales y/o académicos, especialmente aquellos con sospecha de TDAH**<sup>1030</sup>.

#### 1.2.5.1. Anamnesis.

La valoración general debe incluir una anamnesis que recoja información sobre las características del sueño durante el periodo de 24 horas, hábitos de sueño incorrectos, conducta, rendimiento escolar, evaluación del día y de la noche, edad de inicio del problema, uso de fármacos y drogas, presencia de otras patologías y/o síndromes e historia familiar de trastornos del sueño<sup>1008</sup>. Nos pueden ser útiles determinadas preguntas clave para ayudar a detectar la presencia de estos trastornos (**Tabla 1.23**).

**Tabla 1.23.** Preguntas clave que pueden ser de ayuda para detectar trastornos del sueño<sup>1008</sup>.

| Durante el día:                                      | Durante la noche:   |
|--|---|
| ¿Mal rendimiento escolar?                            | ¿Despertares frecuentes (más de 3-5/noche, más de 3 noches/semana en mayores de 1 año)? |
| ¿Hiperactividad?                                     | ¿Tarda más de media hora en dormirse?   |
| ¿Trastorno del comportamiento, agresividad?          | ¿Llora?   |
| ¿Accidentes frecuentes?                              | ¿Ronquido nocturno?   |
| ¿Dolores de crecimiento?                             | ¿Pausas respiratorias?  |
| ¿Cefaleas matutinas?                                 | ¿Respiración bucal?   |
| ¿Retraso pondero-estatural?                          | ¿Dificultad para despertar por las mañanas?   |
| ¿Somnolencia diurna excesiva (en mayores de 5 años)? | ¿Excesiva irritación al despertar?  |
| ¿Mejora la conducta si duerme más?                   |   |

Un elemento de apoyo a nuestra anamnesis es la utilización de agendas de sueño, durante al menos 15 días, para conocer los hábitos de sueño y vigilia del paciente y monitorizar su evolución<sup>1008</sup>. Si sospechamos la presencia de TRS, parasomnias, movimientos rítmicos y/o periódicos de extremidades, podemos pedir a los padres la realización de un vídeo doméstico<sup>1008</sup>.

#### 1.2.5.2. Cuestionarios de sueño.

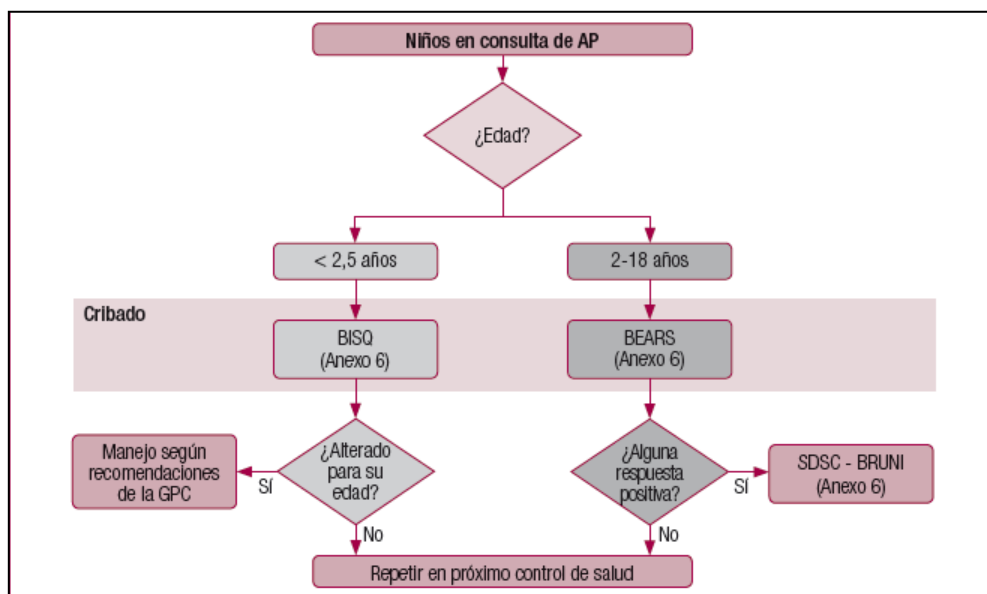
Como herramientas de cribado de los trastornos del sueño en niños y adolescentes se utilizan los cuestionarios estructurados, que constituyen una de las herramientas básicas para evaluar los trastornos del sueño en la consulta, especialmente en atención primaria.

Los **cuestionarios de cribado rápido** recomendados por la Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud<sup>1008</sup> son el BISQ, el BEARS y el SDSC, utilizándose uno u otro en función de la edad (**Figura 1.30**):

- **Brief Infant Sleep Questionnaire (BISQ)**<sup>1103,1104</sup>: se emplea en lactantes menores de 2 años y medio, con el fin de detectar factores de riesgo de muerte súbita del lactante, rutinas para dormir y quejas sobre el sueño de los lactantes por parte de los padres.

- **B = Bedtime Issues, E= Excessive Daytime Sleepiness, A = Night Awakenings, R = Regularity and Duration of Sleep, S = Snoring (BEARS)**<sup>1105</sup>: utilizada en niños de 2 a 18 años, valora cinco aspectos del sueño, como son la existencia de problemas al acostarse, la presencia de somnolencia diurna excesiva, de despertares nocturnos y ronquido, y la regularidad y duración del sueño.

▪ *Sleep Disturbance Scale for Children* de Bruni (SDSC)<sup>1106</sup>: es un cuestionario más amplio y específico que orienta hacia trastornos del sueño pediátrico más concretos, y se emplea tras el anterior.



**Figura 1.30.** Utilización de cuestionarios de cribado de trastornos del sueño<sup>1008</sup>.

Otras escalas que merecen ser mencionadas, como la escala *Frontal Lobe Epilepsy and Parasomnias* (FLEP) y el *Pediatric Sleep Questionnaire* de Chervin (PSQ), son de ayuda en el diagnóstico de *trastornos del sueño específicos*<sup>1107, 1108</sup>. El segundo de ellos es de referencia ante la sospecha del SAHS en niños y adolescentes entre 2 y 18 años de edad<sup>1109, 1110</sup>.

### 1.2.5.3. Exploraciones complementarias.

Las exploraciones complementarias no suelen ser necesarias en la mayor parte de los pacientes<sup>1111</sup>, aunque en ocasiones requerimos la utilización de técnicas del laboratorio de sueño en función de la anamnesis y la exploración física dirigidas. Estas técnicas incluyen la polisomnografía, la pulsioximetría, la poligrafía cardio-respiratoria, el test de latencias múltiples y la actigrafía, a la que dedicaremos especial atención.

#### ❖ *Polisomnografía (PSG)*:

Consiste en el registro estandarizado de los estados de vigilia y sueño por medio de la monitorización sincronizada de la actividad cerebral (electroencefalograma), muscular (electromiograma) y de los movimientos oculares (electrooculograma). Permite la evaluación simultánea de otras variables biológicas como las frecuencias cardíaca y respiratoria<sup>1030</sup>. Esta técnica se considera actualmente el *gold standard* y la prueba diagnóstica concluyente en la medicina del sueño<sup>1112</sup>.

Está indicada en las siguientes situaciones:

#### a) *Somnolencia diurna excesiva no relacionada con privación crónica de sueño*<sup>1008</sup>:

En los niños con TDAH se comprueba la existencia de alteraciones tanto en la macroestructura del sueño, con fragmentación del sueño *REM*, como en su microestructura, con un patrón cíclico alternante (*cyclic alternating pattern*) entre las fases del sueño NREM. Ésto ocasiona un estado de *hypoarousal*\*\* en estos pacientes en lugar de una hiperactivación<sup>1030</sup>.

**\*\*arousal:** se considera la activación general fisiológica y psicológica del organismo, que varía en un continuo que abarca desde el sueño profundo hasta la excitación intensa<sup>1113</sup>. Se utiliza como término hipotético para definir los procesos que controlan la alerta, la vigilia y la activación.

**b) Alteración del patrón respiratorio durante el sueño**<sup>1008</sup>:

La PSG continúa siendo el método diagnóstico de elección del SAHS en la edad pediátrica, aunque requiere personal entrenado en la técnica y, al mismo tiempo, que ésta se adapte al horario de los niños. En el SAHS la gravedad del trastorno no se define sólo por el índice apneas-hipopneas, sino también por la hipoxemia intermitente y el número de despertares, que contribuyen a la gravedad del mismo y a sus consecuencias diurnas<sup>1030</sup>.

**c) Actividad motora violenta o conductas anómalas relacionadas con el sueño (parasomnias)**<sup>1008</sup>:

La PSG sólo está indicada en las parasomnias si éstas son frecuentes, potencialmente peligrosas o pueden confundirse con crisis epilépticas nocturnas. En estos casos, la PSG debe incluir un mayor número de derivaciones del registro electroencefalográfico<sup>1030</sup>.

**d) Trastornos del movimiento relacionados con el sueño**<sup>1008</sup>:

Aunque el diagnóstico es clínico, un 70-80% de los pacientes presenta TMPE-SPI durante el sueño que sólo pueden registrarse mediante PSG o actigrafía, y se acompañan de microdespertares e incrementos de la frecuencia cardíaca. Un índice de 5 MPE o más por hora de sueño se considera patológico, aunque existe variabilidad de una noche a otra<sup>1030</sup>.

Respecto a la PSG hemos de tener presente el llamado “efecto de la primera noche” en el caso de los niños, consistente en la distorsión de los resultados que puede producirse ante la incomodidad que sienten al dormir con electrodos en un ambiente distinto al habitual. Por ello, los resultados obtenidos durante el primer registro no son valorables en muchas ocasiones.

❖ **Pulsioximetría:**

Consiste en el registro de la saturación de oxígeno con el fin de evaluar posibles desaturaciones en relación con un TRS. Cuando existen 3 o más episodios de desaturación es muy probable que nos encontremos ante un SAHS, lo que ocurre en el 97% de los casos. Ahora bien, un resultado negativo no permite excluir este trastorno, por lo que deberíamos confirmarlo con PSG<sup>1030</sup>.

❖ **Poligrafía cardiorrespiratoria (PR):**

Evalúa únicamente variables cardiorrespiratorias, como el flujo oronasal (por medio del sensor *termistor* y/o una cánula nasal), el esfuerzo respiratorio torácico y/o abdominal, la saturación de oxígeno (pulsioximetría), la posición corporal, el ronquido y la frecuencia cardíaca. No es una técnica accesible en todos los centros, aunque se realice ambulatoriamente, ya que requiere ser analizada en unidades de sueño y por medio de polígrafos validados en población infantil<sup>1114</sup>. En caso de comorbilidad asociada o resultados dudosos, hemos de recurrir a la PSG<sup>1030</sup>.

❖ **Test de latencias múltiples de sueño (TLMS):**

Su objetivo es evaluar objetivamente la presencia de somnolencia diurna excesiva, aunque puede ser difícil de realizar en menores de 8 años. Es una técnica estandarizada que hace uso de iguales parámetros que la PSG, se emplea tras ésta y en ella se propone al paciente



dormir en cama en 5 ocasiones durante 20 minutos aproximadamente, a intervalos de 2 horas<sup>1030</sup>.

❖ **Actigrafía o actimetría:**

Técnica que mencionamos en último lugar por ocupar una especial relevancia en el trabajo que presentamos, y a la que dedicamos una detallada descripción. Durante las últimas dos décadas se ha convertido en **una de las herramientas principales en la medicina del sueño**, como pone de manifiesto el creciente número de trabajos que la incluyen como método diagnóstico en comparación con aquellos que incluyen la PSG (proporción 1:10 actigrafía/polisomnografía en 1991 frente a una proporción de 1:4 en 2009)<sup>1115</sup>. Es reconocida como un método válido y fiable de investigación en la medicina del sueño<sup>1116</sup>, que permite una evaluación del ciclo sueño-vigilia de forma continua, no invasiva, durante un periodo largo de tiempo y en el propio entorno del paciente, a diferencia de otras técnicas como la PSG<sup>1117,1118</sup>.

**a) Fundamentos de la actigrafía:**

La actigrafía es una técnica que consiste en el registro de los movimientos por medio de dispositivos semejantes a un reloj de pulsera (llamados actígrafos o actímetros), colocados generalmente en la muñeca no dominante (aunque también pueden ser colocados en el tobillo o en el tronco). Monitorizan los movimientos durante largos periodos de tiempo, obteniéndose escalas de actividad (en periodos de 1 minuto, por ejemplo) que son transferidas a escalas de sueño-vigilia por medio de algoritmos informatizados. Los actígrafos más novedosos incorporan otros registros complementarios, como sistemas fotométricos (cuantifican la cantidad de luz existente) o termométricos (estudian las fluctuaciones de temperatura y su relación con la actividad, lo que constituye un parámetro de utilidad para los estudios cronobiológicos)<sup>20</sup>. Una vez finalizada la medición, la conexión del actímetro a un ordenador con el programa de tratamiento adecuado de la señal y por medio de una interfase adecuada (**Figura 1.31 A y B**), permite la representación gráfica del registro (**Figura 1.32 A y B**), su análisis y su reproducción posterior por medio de una impresora. Existen varios modelos de programa en el mercado, cada uno de ellos requiere apropiados algoritmos de medida para la categorización sueño-vigilia y sus propios estudios de validación<sup>1115</sup>. Puede haber artefactos que alteren los resultados del actígrafo, como determinadas posturas que bloquean los movimientos del brazo, los movimientos respiratorios en sí mismos y el movimiento externo causado por el uso normal de vehículos<sup>20</sup>.

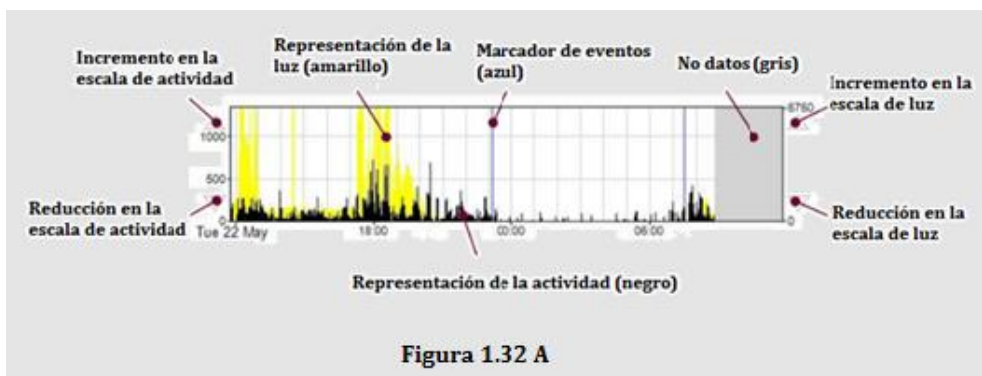
**b) Fiabilidad y validez del actígrafo:**

Su fiabilidad y validez en la identificación del ciclo sueño-vigilia en poblaciones de niños y adultos sanos es reconocida por diversos estudios<sup>1117</sup>, aunque este reconocimiento no es tan claro cuando se trata de muestras específicas de pacientes o dispositivos concretos<sup>1119,1120</sup>, ya que en estos casos algunos autores concluyen que la escasa capacidad del actígrafo para la detección de despertares nocturnos cuestiona su validez entre pacientes con fragmentación del sueño. Es el caso de Sitnick et al.<sup>1120</sup>, que recoge un porcentaje de concordancia del 94% en la comparación entre actigrafía y videosomnografía en los registros sueño-vigilia recogidos minuto a minuto en población joven, con una sensibilidad del 97% (correspondiente a la cifra de minutos de sueño identificados por PSG y reconocidos como tal por la actigrafía) y una especificidad del 24% (minutos de despertar registrados por PSG que son también registrados por actigrafía). De Souza et al.<sup>1121</sup> también proporciona bajos niveles de especificidad (34-44%). La revisión de Tryon<sup>1122</sup>, sin embargo, afirma que la validez de la actigrafía es aceptable en comparación con la de muchas otras pruebas médicas, y que la discrepancia hallada entre PSG y actigrafía es atribuible a la precisión de la primera, siendo parte de ésta predecible y corregible.

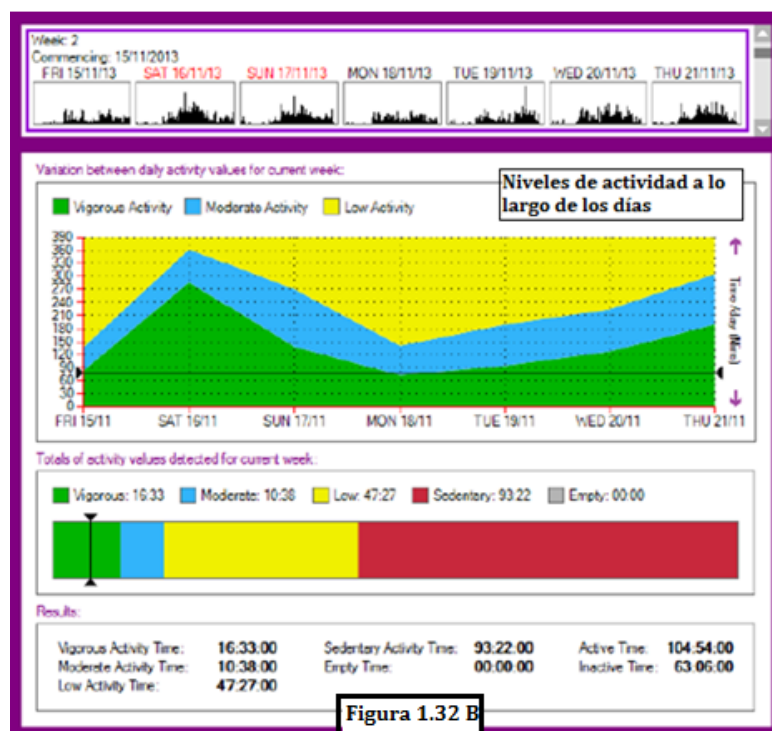
Esta afirmación es apoyada por los estudios de Gnidovec et al.<sup>1123</sup>, Hyde et al.<sup>1124</sup> y Laakso et al.<sup>1125</sup>, realizados sobre población infantil. Aunque reflejan bajos niveles de especificidad (entre 34,9 y 68,9%), concluyen que es un método fiable para la evaluación del sueño en población infantil, incluso en niños con déficits motores e intelectuales<sup>1125</sup>.



**Figura 1.31.** Caras superior (A) e inferior (B) del modelo de actígrafo *MotionWatch 8* (manufacturado por *CamNtech Ltd*). Conexión mediante USB.



**Figura 1.32.** Representación gráfica de los registros de sueño (A) y actividad (B) mediante el empleo del programa *MotionWare* versión 1.1.20 (propiedad de *CamNtech Ltd*).



**Figura 1.32 B**

Otro aspecto a considerar es el de los estudios de validación actigráficos. En el caso de la PSG, estos estudios están basados, casi sin excepción, en el periodo de tiempo en cama (usualmente en laboratorios de sueño). En este sentido, la actigrafía aporta la ventaja de documentar los patrones de sueño-vigilia de forma continua durante periodos de 24 horas a lo largo de los días. Por tanto, el ideal de los estudios de validación de las diversas técnicas sería la comparación de periodos largos tanto dentro como fuera de la cama, incluyendo largos episodios de tiempo despierto<sup>1115</sup>.

Aparte de la PSG como prueba de referencia, los datos proporcionados por la actigrafía son frecuentemente comparados con aquellos obtenidos mediante mediciones subjetivas, como los registros de sueño reportados por padres y cuidadores. So et al.<sup>1116</sup> compara ambos métodos en una muestra de lactantes durante el primer año de vida, encontrando una adecuada correlación, si bien es cierto que los diarios de sueño sobreestiman el tiempo de sueño nocturno en comparación con la actigrafía. El porcentaje de sueño/vigilia a lo largo del periodo de 24 horas y durante el día resulta similar para uno y otro método. Otros estudios realizados en niños de más edad obtienen resultados similares<sup>1126</sup>.

Otra cuestión interesante es la estabilidad de las mediciones actigráficas a lo largo del tiempo, tanto en población adulta como pediátrica. Así, Sadeh et al.<sup>1127</sup> revela una estabilidad significativa de los registros actigráficos comparados anualmente durante la adolescencia temprana, a pesar de los cambios madurativos sobre los patrones de sueño que ocurren en esta etapa.

Por último, respecto al análisis de los datos, un nuevo enfoque de la actigrafía moderna es introducido por Sazonov et al.<sup>1128</sup>. Este autor, en su estudio, coloca el dispositivo en el pañal, recogiendo porcentajes de validez similares a aquellos que lo posicionan en el tobillo. Semejantes resultados consiguen Enomoto et al.<sup>1129</sup> con su colocación en la muñeca. Otro criterio actigráfico que ha sido reevaluado y modificado por Chae et al.<sup>1130</sup> es el de *inicio del sueño*, definido como 5 minutos de inactividad, con el que se logran mejores correlaciones entre PSG y actigrafía en lo que a latencia de inicio de sueño (SOL), tiempo total de sueño (TST) y despertares tras el inicio del sueño (WASO) se refiere. Los criterios previos consideraban 10 ó 15 minutos de inmovilidad.

***c) Detección de los trastornos del sueño mediante actigrafía:***

- Respecto a la evaluación del insomnio, varios estudios la definen como una herramienta sensible en la detección de diferencias entre pacientes con insomnio y población control. No obstante, las discrepancias encontradas entre las mediciones actigráficas y las evaluaciones subjetivas de los propios pacientes pueden ser atribuidas, en parte, al hecho de que la actigrafía sobreestima el tiempo de sueño dados los esfuerzos de los pacientes con insomnio por permanecer inmóviles en la cama durante largos periodos de tiempo<sup>1131,1132</sup>.

- Una de las recientes aplicaciones de la actigrafía ha sido la detección del TPME durante el sueño por medio de un modelo de alta resolución (cada 5 segundos), y de la comparación de los datos electromiográficos con los datos derivados de un estudio simultáneo utilizando PSG y actigrafía. Sforza et al.<sup>1133</sup> expone los mejores niveles de correlación entre actigrafía y PSG en la detección de movimientos, si bien la primera infraestima la actividad electromiográfica de las piernas. Este problema puede ser solucionado parcialmente a través del empleo de un nuevo dispositivo especialmente diseñado para la identificación de movimientos periódicos de extremidades durante el sueño con un alto tiempo de resolución<sup>1134</sup>. Su aplicación hasta la fecha en niños de 4 a 12 años no ha mostrado validez<sup>1135</sup>.

- En relación a los TRS, los resultados indican que el tiempo total de sueño estimado por actigrafía mejora la validez del índice apnea-hipopnea en comparación a los obtenidos con

poligrafía<sup>1136</sup>. Otra utilidad del actígrafo es la evaluación de la eficacia de los dispositivos nasales de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP nasal)<sup>1137</sup>.

- Menos común, aunque también de utilidad, es el papel desempeñado por la actigrafía en el diagnóstico de la narcolepsia y en la detección de los cambios conductuales inducidos por la privación de sueño como parte esencial en la evaluación de estos pacientes<sup>1138</sup>.

- Otra cuestión digna de mención es el potencial de la actigrafía para evaluar los efectos de las distintas intervenciones sobre el sueño. Así, los estudios de Sivertsen et al.<sup>1139</sup>, Manber et al.<sup>1140</sup>, Espie et al.<sup>1140</sup> y Harris et al.<sup>1141</sup> subrayan la capacidad de esta técnica para detectar los cambios en los patrones de sueño en respuesta a la terapia cognitivo-conductual en pacientes con insomnio, corroborado por las percepciones subjetivas de los individuos. En relación a las intervenciones farmacológicas<sup>1117,1142</sup>, la actigrafía es suficientemente sensible en la identificación de los cambios secundarios a las mismas. Los efectos de temazepam en pacientes con insomnio<sup>1143</sup> y de melatonina y zopiclona en individuos con patrones de sueño inadecuados<sup>1144</sup> han sido evaluados. En este sentido, es de interés mencionar el estudio llevado a cabo por De Castro-Silva et al.<sup>1145</sup> en pacientes con fibrosis quística, donde la monitorización actigráfica antes y después de la administración de melatonina demuestra mejoría en la eficiencia y duración del sueño.

#### ***d) Uso de la actigrafía en población pediátrica:***

Basándonos en lo anteriormente expuesto, podemos deducir que la actigrafía constituye un método particularmente válido en niños, debido al hecho de que la información proporcionada por los padres como única fuente de información puede limitar nuestro conocimiento acerca del patrón de sueño del niño<sup>1112</sup>. De hecho, el número de estudios publicados sobre actigrafía en población pediátrica está en aumento, siendo la cifra de publicaciones en 2010 igual a aquella entre 1991 y 2001<sup>1112</sup>. Tanto es así que en 2007 la AASM establece que “la actigrafía está indicada para la representación de los patrones de sueño y para el registro de las respuestas al tratamiento en lactantes y niños sanos (en quienes la monitorización tradicional del sueño mediante PSG puede ser difícil de ejecutar y/o interpretar), así como en poblaciones pediátricas especiales”<sup>18</sup>. A pesar de esta recomendación, actualmente no existen prácticas estandarizadas acerca de la valoración y recogida de las señales actigráficas, por lo que creemos conveniente hacer algunas recomendaciones en lo que a población pediátrica se refiere:

- Respecto a la elección del actígrafo, hemos de considerar el tipo de dispositivo (garantía, batería, mantenimiento, programa de software asociado y servicio técnico) y si se adecua en tamaño, peso y confort a la edad de la población infantil a estudiar<sup>1112</sup>.

- En relación al diseño del estudio, debemos tener presente la forma en que el actígrafo será entregado y recogido, así como el tiempo requerido para el registro de datos. Usualmente se requiere un tiempo mínimo de colocación de 7 noches<sup>1146</sup>, incluso 2 semanas si las diferencias detectadas entre los días escolares y los fines de semana son de interés. Además, debemos seleccionar previamente las variables a evaluar y decidir quién rellenará el diario de sueño (padre, niño), la frecuencia con la que será completado y el formato del mismo (papel, electrónico, llamada telefónica)<sup>1112</sup>.

- En términos del manejo de datos, debemos emplear los diarios de sueño con el fin de reducir la frecuencia de artefactos (movimientos del dispositivo, periodos prolongados de baja actividad, periodos de actividad que habrían de ser reconocidos como sueño, despertares nocturnos que corresponden a movimientos por el hecho de compartir cama o cualquier causa atípica como una enfermedad intercurrente)<sup>1112</sup>. Por otro lado, es necesario seleccionar los algoritmos de valoración y el nivel límite para identificar un episodio de despertar dependiendo de la población de estudio y de publicaciones previas<sup>1112</sup>. Otra cuestión interesante es la

inclusión, por parte de los diferentes autores, de las reglas utilizadas de codificación y procesamiento de la información, así como de los datos perdidos a lo largo del estudio.

▪ En este sentido, Meltzer et al.<sup>1112</sup> propone un conjunto de datos que han de ser recogidos en todo estudio de investigación llevado a cabo mediante actigrafía en población pediátrica, y que quedan descritos en la (Tabla 1.24).

**Tabla 1.24.** Conjunto de datos que han de quedar registrados en los estudios de investigación del sueño pediátrico realizados por medio de métodos actigráficos<sup>1112</sup>.

---

**Información del Dispositivo:**

Nombre del dispositivo, modelo, nombre y localización del fabricante.

Localización del dispositivo.

Periodo de medición, modo de recogida de datos, uso del marcador de eventos, algoritmo o límite de sensibilidad del despertar.

Justificación del algoritmo escogido.

Tipo y versión del programa empleado.

Información sobre sensibilidad y especificidad.

---

**Diario de Sueño:**

Formato escogido (papel, electrónico, llamada telefónica).

Persona que completa el diario de sueño (padre, niño).

Frecuencia con la que se rellena el diario (sólo al irse a dormir, mañana y tarde).

---

**Recogida de datos y procesamiento (incluyendo los datos perdidos):**

Número de noches durante el que se recogen los datos.

Número de días escolares y fines de semana (si es relevante).

Métodos empleados para identificar y manejar posibles artefactos.

Número de datos perdidos debido a fallos técnicos, artefactos o mal uso del participante.

---

**Variables de los datos:**

Clara definición de las variables, incluyendo aquellas calculadas automáticamente por los programas de evaluación del fabricante (episodios de sueño, despertar, tiempo inmóvil y parámetros circadianos).

Clara definición de las reglas de evaluación usadas, empleando nombres comunes/estandarizados.

---

Tras lo anteriormente descrito, podemos concluir que la actigrafía es un método válido y fiable para evaluar el sueño, correlacionándose adecuadamente con la PSG tanto en individuos sanos como en aquellos con patología específica del sueño. *Su aplicación en población pediátrica nos permite el estudio de los patrones sueño-vigilia durante largos periodos de tiempo con gran estabilidad de medición y evitando las dificultades que supone la PSG en población infantil.* En lo que a nuestra temática se refiere, el uso de actígrafos en pacientes con TDAH que reportan problemas de sueño, como método de screening y evaluación inicial de estas alteraciones, podría hacernos reconsiderar el manejo y tratamiento de estos niños con una influencia positiva en su pronóstico<sup>20</sup>.

**1.2.6. Tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad: usos actuales de la melatonina.**

No detallaremos los aspectos preventivos y las intervenciones psicológicas y de higiene del sueño en el abordaje de estos trastornos, puesto que quedan fuera de los objetivos de esta

tesis doctoral. Mencionaremos un conjunto de recomendaciones generales basadas en la Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud<sup>1008</sup>, especialmente orientadas a los trastornos del sueño relacionados con malos hábitos o con un problema ambiental, aunque útiles también en los pacientes con TDAH:

- El dormitorio ha de ser un lugar tranquilo y confortable. Debe mantenerse en oscuridad, con una temperatura agradable (no excesiva) y con el mínimo ruido ambiental.
- Los horarios para despertarse e irse a dormir han de ser establecidos de forma estricta y deben ser rigurosamente respetados.
  - Se recomienda no irse a la cama con hambre ni tras haber ingerido excesivo líquido.
  - Los niños deben aprender a dormirse solos sin intervención de los padres.
  - Se recomienda evitar la realización de actividad física vigorosa entre 1 y 2 horas antes de irse a la cama.
  - Los alimentos o bebidas que contienen metilxantinas (cafeína, teofilina) deben ser evitados desde horas antes de irse a dormir.
  - Se recomienda tener en consideración que algunos medicamentos contienen alcohol o cafeína que pueden alterar el sueño.
  - Se recomienda trasladar la hora del baño a cualquier otro momento del día en caso de problemas de sueño, ya que puede ser estimulante para algunos niños.
  - Se recomiendan las siestas que no sean excesivamente frecuentes o prolongadas.

Consideramos conveniente añadir que el pediatra ha de considerar los trastornos del sueño como moderadores de la clínica del TDAH y de la respuesta al tratamiento farmacológico, tanto de forma primaria como secundaria<sup>1147</sup>. Así, aquellos niños con una mala calidad del sueño presentan mejoría en las medidas de vigilancia y rendimiento al ser tratados con MTF, no siendo así en aquellos con una eficiencia del sueño adecuada, ya que en ellos se incrementa el nivel de *arousal*, lo que parece facilitar el rendimiento.

Dedicaremos este apartado a describir el significativo papel que desempeña la melatonina en la medicina del sueño, su uso creciente en la neurología pediátrica en general y, concretamente, en el trastorno que nos ocupa, el TDAH, en relación al cual constituye actualmente una de las diez principales prioridades de investigación terapéutica<sup>1148</sup>. Nos basamos en las recomendaciones y las principales cuestiones de interés discutidas en la conferencia de consenso organizada en Roma en octubre de 2014 (*European Consensus Conference: Current role of Melatonin in children*. Rome, Italy, 2014). Ésta tiene lugar con el objetivo de evaluar las funciones actuales de la melatonina en los trastornos del sueño pediátricos y de responder a preguntas clave como las relativas a la dosificación, el tiempo de administración, la duración del tratamiento, los predictores de respuesta a la misma y los beneficios y dificultades de los preparados de liberación inmediata frente a los de liberación controlada.

### **1.2.6.1. Aspectos fisiológicos y farmacocinéticos de la melatonina.**

#### **a) Propiedades de la melatonina:**

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una indolamina de producción endógena sintetizada a partir de triptófano<sup>1149</sup> y secretada principalmente por la glándula pineal. Su secreción tiene lugar usualmente durante la oscuridad, siendo suprimida por la luz. Desempeña un rol esencial en la regulación del ritmo circadiano<sup>1150, 1151</sup>, aunque presenta otras numerosas funciones biológicas, entre las que incluimos propiedades cronobióticas, antioxidantes, antiinflamatorias y acciones de eliminación de radicales libres, como expone Reiter et al.<sup>1152, 1153</sup>. Además, está implicada de forma crítica en el desarrollo temprano a través de sus efectos directos sobre la placenta, en el neurodesarrollo al favorecer el crecimiento de neuronas y células de la glía y en el establecimiento ontogénico de los ritmos diurnos<sup>1154, 1155</sup>. La

regulación de los estados de vigilancia depende de los subtipos de receptores de melatonina que sean activados ( $MT_1$ ,  $MT_2$  o ambos), ya que  $MT_1$  y  $MT_2$  están implicados, respectivamente, en las fases REM y NREM del sueño<sup>1156</sup>.

***Dadas sus propiedades cronobióticas e hipnóticas<sup>13-16</sup>, la melatonina puede mejorar las alteraciones del ciclo sueño-vigilia y decrecer la latencia de sueño en niños con problemas para dormir, siempre que sea administrada en la dosis y hora correctas<sup>13,15,16,1157,1158</sup>.*** Es por ello que constituye uno de los fármacos más comúnmente empleados por los pediatras en lactantes, niños y adolescentes con problemas de sueño<sup>1159-1162</sup>, principalmente para tratar el insomnio de conciliación (89%), el síndrome de retraso de fase (66%) y los despertares nocturnos (30%). Es prescrita tanto en niños sanos desde el punto de vista madurativo, como en aquellos con trastornos del desarrollo, como TEA, TDAH y trastornos del comportamiento<sup>1163</sup>. Aunque es ampliamente usada en niños y es recomendada por muchos facultativos dado su carácter “natural” (endógeno)<sup>1163</sup>, no han sido establecidas guías clínicas acerca de cómo prescribirla en pacientes infantiles con diferentes trastornos neurológicos.

#### ***b) Fisiología de la melatonina:***

Respecto a la fisiología de la melatonina, su producción nocturna durante la gestación incrementa tras la semana 24 de embarazo hasta su finalización. Además, el feto recibe melatonina por vía transplacentaria según la secreción circadiana materna<sup>1164</sup>. Varios estudios describen un incremento abrupto en las concentraciones de esta indolamina a partir de los 3 meses de edad<sup>1165, 1166</sup>, lo que podría estar relacionado con la maduración del propio sistema circadiano del lactante. Posteriormente, los niveles nocturnos de melatonina endógena decrecen con la edad, siendo mucho más altos en niños que en adultos (hasta 4 veces más)<sup>1167</sup>. Esta disminución parece estar influida por el aumento del tamaño corporal más que por la reducción de la secreción pineal<sup>1168</sup>.

En 1997, Sadeh et al.<sup>1169</sup> distingue dos patrones de secreción de melatonina en niños tras correlacionar los patrones de sueño-vigilia obtenidos mediante actigrafía con los niveles de secreción de 6s-aMT. Los niños con patrón de secreción “maduro” muestran un incremento de las concentraciones de 6s-aMT durante el atardecer y una disminución durante la mañana, mientras que aquellos con un patrón “inmaduro” exponen una distribución plana a lo largo del día o mayores concentraciones matinales. Este segundo grupo de pacientes se caracteriza por presentar un pico retrasado de secreción de melatonina asociado a una fragmentación del sueño nocturno, lo que sugiere la implicación de la melatonina en el desarrollo del ritmo sueño-vigilia. Otro estudio posterior realizado en lactantes muestra resultados similares<sup>1170</sup>. Es de considerar el hallazgo de Tauman et al.<sup>1171</sup>, que sugiere menores niveles de 6s-aMT a las 16 semanas de vida en niños con desarrollo anormal (evaluado a los 3 y 6 meses de edad) en comparación con sus controles sanos, sin encontrarse confusión por otros factores como el crecimiento, las complicaciones perinatales o posibles enfermedades intercurrentes. Además, es comprobado que las concentraciones matutinas de melatonina en lactantes se correlacionan negativamente con la duración del sueño nocturno y se asocian a un despertar temprano<sup>1172</sup>.

En cuanto a su farmacocinética, el comienzo de su administración resulta esencial en los resultados del tratamiento, obteniéndose un máximo efecto cuando es ingerida de 3 a 5 horas antes del inicio de la fase de secreción de la melatonina con el descenso vespertino de la luminosidad (*DLMO*, *dim light melatonin onset*). Si se administra 2 ó 3 horas después, no se observa efecto alguno o incluso pueden tener lugar efectos opuestos<sup>1173</sup>. Cuanto antes sea administrada en relación al *DLMO*, mayor será el efecto producido sobre el comienzo del sueño. Así, en un lapso de 1 a 6 horas antes del *DLMO*, una hora de adelanto en su administración resulta en un avance en la fase de sueño de 19 minutos aproximadamente<sup>1174</sup>. A más altas dosis de melatonina, el momento óptimo de administración se adelanta<sup>1173</sup>. Por ello, la recomendación

de su ingesta antes de irse a dormir, realizada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), deja de tener validez para conseguir efectos cronobióticos<sup>1175, 1176</sup>. Tras lo anteriormente expuesto, es deducible el valor de predecir el *DLMO*, que no puede ser obtenido más que con la medición de melatonina en saliva<sup>1177, 1178</sup>, sin ser de utilidad los diarios de sueño, la actigrafía o la polisomnografía<sup>1173, 1177</sup>.

### 1.2.6.2. Papel de la melatonina en diversos trastornos del sueño y neurológicos en niños.

#### ❖ *Síndrome de retraso de fase e insomnio de conciliación crónico:*

El síndrome de retraso de fase es un trastorno del ritmo circadiano caracterizado por un retraso rígido en el periodo principal de sueño en relación a los ciclos de sueño-vigilia deseados. Se asocia a un ritmo atrasado de la secreción de melatonina en el periodo de 24 horas, posiblemente asociado a un polimorfismo del gen *PER<sub>3</sub>*<sup>1179-1181</sup>.

Su etiología es probablemente heterogénea, incluyendo un retraso en los ritmos circadianos, un enlentecimiento en la regulación homeostática del sueño, una sensibilidad incrementada a la fase relacionada con la luz nocturna o una insensibilidad a las propiedades de reajuste de la luz matutina<sup>1182, 1183</sup>.

La principal acción de la melatonina exógena en pacientes con insomnio de conciliación y síndrome de retraso de fase consiste en adelantar el ritmo de la melatonina endógena y, secundariamente, el reloj biológico del ritmo circadiano. Por otra parte, si el principal problema es el mantenimiento del sueño, la melatonina suele ser inefectiva<sup>1184</sup>. Metaanálisis recientes indican que la melatonina es un tratamiento efectivo y aparentemente seguro en niños para los trastornos primarios de sueño y el síndrome de retraso de fase<sup>15, 1185, 1186</sup>. Los efectos varían entre individuos debido a diferencias en la etiología y el tiempo de administración. Actualmente 6 ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento con melatonina en niños y adolescentes con síndrome de retraso de fase primario o insomnio de conciliación crónico están siendo llevados a cabo<sup>16, 1187-1191</sup>, mostrando eficacia de la misma en adelantar el ritmo sueño-vigilia además de probables efectos positivos en alargar el tiempo de sueño<sup>1187, 1191</sup>, con un perfil adecuado de seguridad a corto y largo plazo<sup>16, 1187-1189</sup>. Se necesitan más estudios para evaluar los efectos de la melatonina en la somnolencia diurna y el funcionamiento cognitivo, particularmente en adolescentes, dada la alta prevalencia del síndrome de retraso de fase en esta población<sup>1187, 1189</sup>.

#### ❖ *TDAH:*

El insomnio de conciliación es, sin duda, el trastorno de sueño más comúnmente presentado entre los niños con TDAH<sup>22</sup>. Actualmente no existe consenso acerca de cómo tratar los trastornos del sueño en estos pacientes y el grado de evidencia es generalmente bajo, aunque la melatonina emerge como una opción terapéutica válida, al menos cuando el insomnio de conciliación está asociado a un síndrome de retraso de fase<sup>1088</sup>. En una revisión sistemática de la literatura a través de las bases de datos *PubMed*, *Ovid* y *Web of Knowledge*, realizada durante la preparación de la conferencia de consenso europea en 2014, se hallan cinco ensayos clínicos sobre el uso de melatonina en niños con TDAH, tres de ellos aleatorizados<sup>30</sup>. Todos ellos muestran que ***la melatonina, en un rango de dosis entre 3 y 6 mg/noche, reduce significativamente el retraso en el comienzo de sueño e incrementa la duración total del mismo. Por tanto, administrada conjuntamente con psicoestimulantes, mejora los síntomas que éstos pueden producir sobre el sueño***, como se demuestra en estudios que comparan la administración de melatonina añadida a MTF y de MTF junto a placebo<sup>31</sup>. Por otro lado, no demuestra impacto alguno en los síntomas nucleares del TDAH, como podría esperarse sobre la base de que una mejor calidad/cantidad de sueño mejore el funcionamiento cognitivo y conductual<sup>1192</sup>. Este último hallazgo puede explicarse por la breve duración de la mayoría de los



ensayos (menos de 3 meses)<sup>31, 1193-1195</sup>, siendo de larga duración sólo uno de ellos (promedio de seguimiento de 3,7 años)<sup>824</sup>. La tolerancia a la melatonina a corto y largo plazo resulta adecuada en los cinco ensayos, reportándose insomnio de mantenimiento, sedación excesiva matutina, cefalea, bajo estado de ánimo, apatía diurna y transpiración profusa como principales efectos adversos. Actualmente se encuentra en fase de realización un estudio multicéntrico aleatorizado, triple ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos y cruzado sobre el mismo individuo, llevado a cabo en una muestra canadiense de pacientes TDAH entre 6 y 17 años, con el fin de aportar evidencia de la efectividad de la administración conjunta de melatonina y MTF en el tratamiento del insomnio inicial<sup>32</sup>. Otro beneficio que podemos obtener de la administración simultánea de melatonina y MTF es que la primera puede prevenir los efectos tóxicos de los psicoestimulantes sobre el cerebro<sup>33,34</sup>, causados por la producción de radicales libres y la inducción de la transcripción de la NOS, como se demuestra en estudios *in vitro*<sup>35,36</sup>.

Estos resultados acerca de los beneficios obtenidos con la melatonina en niños con TDAH y trastornos del sueño se fundamentan en razones fisiopatológicas, ya que estos pacientes con insomnio de conciliación parecen exponer un retraso de *DLMO*<sup>1080</sup>. Además, los niños con TDAH muestran alteración en los mecanismos genéticos subyacentes al metabolismo de la melatonina<sup>1196</sup>. Aún persisten interrogantes acerca de los mecanismos que sostienen un ritmo alterado de la secreción de melatonina en pacientes con TDAH. Previamente hemos mencionado los estudios de Molina-Carballo et al.<sup>23</sup>, que demuestran unos niveles nocturnos de 6s-aMT más altos en niños con TDAH respecto a controles, lo que también se ha comprobado en adultos<sup>1197</sup>. En este sentido, consideramos interesante incluir un reciente estudio que añade evidencia adicional a los hallazgos anteriores, ya que evalúa, por medio del método de inmunoadsorción ligado a enzimas (*ELISA*), los niveles del metabolito 6s-aMT no sólo en muestras de orina nocturna, sino también diurna y en la recogida a lo largo de 24 horas, en un conjunto de 27 pacientes de 6 a 16 años diagnosticados de TDAH<sup>25</sup>. Estos autores **demuestran concentraciones significativamente mayores de 6s-aMT en los pacientes con TDAH respecto a controles sanos**, tanto en la medición diurna como nocturna y de 24 horas, lo que sugiere un incremento de la producción nocturna y diurna de melatonina en los niños con TDAH, tanto a nivel pineal como de los tejidos extra-pineales. Una posible explicación para este fenómeno podría ser una disminución en los niveles del neurotransmisor GABA, que se ha propuesto como un regulador de la secreción circadiana de melatonina. Los axones que se originan en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo proyectan hacia el núcleo paraventricular hipotalámico, donde liberan GABA, que ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción de melatonina, tanto la asociada con la exposición a la luz nocturna como a la luz diurna, según demuestran varios estudios<sup>26-28</sup>. Por otro lado, hemos de tener presente que la producción diurna de melatonina no es sólo de origen pineal, sino que otros tejidos, como el gastrointestinal y el hepático, pueden participar en su síntesis<sup>29</sup>. Así, una más alta excreción diurna de 6s-aMT puede ser resultado también de una mayor producción de melatonina extra-pineal durante el día en niños y adolescentes con TDAH. Considerando en conjunto estos resultados, podría deducirse que la razón para una acción deficiente de la melatonina en pacientes con TDAH, estando aumentada su producción, es un aumento de su catabolismo, aunque hasta la fecha no disponemos de estudios que apoyen esta suposición. Otras razones añadidas al ritmo de producción alterado de la melatonina en pacientes con TDAH incluyen la presencia de paroxismos electroencefalográficos y las variaciones en la síntesis de 5-HT. Así, por un lado, los pacientes con TDAH exhiben mayor número de anomalías en el EEG que los controles sanos<sup>1198</sup>, incluso en ausencia de convulsiones clínicas o subclínicas, lo que induce fragmentación del sueño y afecta a la producción de melatonina. Por otro lado, las anomalías en la fisiología de la 5-HT, que hemos mencionado brevemente en el apartado de la relación entre trastornos del

sueño y TDAH, afectan a la producción de melatonina, ya que ésta se sintetiza a partir de la primera.

❖ ***Papel de la melatonina en otros trastornos neurológicos:***

***a) TEA:***

De forma similar a como ocurre en el TDAH, estos pacientes presentan un menor tiempo total de sueño, una mayor latencia en el inicio del sueño y despertares frecuentes, con una prevalencia del 30 al 53%<sup>1199,1200</sup>. Se describen anomalías en los valores diurnos y nocturnos de melatonina con respecto a controles<sup>1201, 1202</sup>, asociados a una producción decrecida de melatonina, secundaria, entre otros factores, a anomalías genéticas<sup>1203</sup>. Un metaanálisis de estudios aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo, muestra una tasa de mejora del 80% en la duración y la latencia de sueño tras la administración de melatonina en niños con TEA, con mínimos efectos adversos. No ocurren resultados tan positivos en el caso de los despertares nocturnos<sup>1204</sup>. La pérdida de efecto parece estar asociada a polimorfismos del gen *CYP1A2* del citocromo P450, implicado en el metabolismo de la melatonina<sup>1205</sup>.

***b) Otros trastornos del neurodesarrollo:***

Los problemas de sueño afectan a un porcentaje de individuos con trastornos del neurodesarrollo que oscila entre el 13 y el 86%, dependiendo del diseño del estudio, las características de los participantes y la definición de los problemas de sueño<sup>1206</sup>. Varios estudios aleatorizados y controlados por placebo muestran una efectividad de la melatonina en alargar el sueño y disminuir su latencia en individuos con trastornos del neurodesarrollo, con efectos menos significativos sobre los despertares nocturnos<sup>1157, 1207</sup>.

Como hemos mencionado en el caso del autismo, la pérdida de respuesta terapéutica tras varias semanas de tratamiento puede ser debida a un bajo metabolismo de la melatonina causado por una actividad reducida de la enzima *CYP1A2*, que ocasiona acúmulo de la indolamina y pérdida posterior del ritmo circadiano<sup>1208</sup>.

La melatonina ha sido empleada también para tratar los trastornos del sueño asociados con diversos síndromes genéticos, como el síndrome de Angelman<sup>1209</sup>, el síndrome de Rett<sup>1210, 1211</sup>, la esclerosis tuberosa<sup>1212, 1213</sup>, el síndrome de Sanfilippo (mucopolisacaridosis tipo III)<sup>1214, 1215</sup> y el síndrome de Smith Magenis<sup>1216, 1217</sup>. Este último se caracteriza por una inversión del ritmo circadiano, que ocasiona un estado de somnolencia diurna y de vigilia nocturna. Es tratado con la combinación de la administración de un inhibidor de la melatonina endógena (acebutolol) por la mañana y un suplemento de melatonina exógena por la tarde.

***c) Epilepsia:***

Diversas revisiones sostienen que no es posible concluir que la melatonina reduzca la frecuencia de convulsiones o mejore la calidad de vida en pacientes con epilepsia<sup>1218, 1219</sup>. Existe un número limitado de ensayos controlados<sup>1158</sup> y un mayor número de estudios de experimentación animal que sugieren la improbabilidad de exacerbación de las convulsiones con la melatonina, e incluso indican un posible efecto protector contra ellas, aunque se requiere un mayor número de investigaciones para establecer conclusiones firmes al respecto<sup>1184</sup>.

***d) Cefalea:***

Aún no hay establecido un consenso sobre el uso terapéutico de la melatonina para la cefalea en niños. Se reconoce desde hace años una estrecha relación entre el sueño y la cefalea que puede subyacer en mecanismos genéticos comunes<sup>1220</sup>, ya que los individuos con migraña refieren antecedentes de problemas de sueño durante la infancia y también en familiares de primer grado. Parece que en la aparición de ambos mecanismos puedan estar implicadas

alteraciones en las vías de la DA y 5-HT<sup>1220</sup>. Por su parte, la melatonina, aparte de estar implicada en la fisiopatología de la cefalea a través de diversos mecanismos, muestra propiedades antinociceptivas en modelos animales, tanto en el dolor neuropático como inflamatorio<sup>1221,1222</sup>. Interactúa con numerosos receptores, tanto opioides como benzodiacepínicos, muscarínicos, nicotínicos, serotoninérgicos, adrenérgicos y, ante todo, los receptores de melatonina MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> presentes en el asta posterior de la médula espinal, y lo hace a diversos niveles del SNC (hipotálamo, hipocampo, bulbo raquídeo, protuberancia y retina)<sup>1222</sup>. Dada su capacidad para eliminar los radicales libres tóxicos, reduce el daño macromolecular en todos los órganos, así como la sobreproducción de diversas citoquinas proinflamatorias, interleuquinas y TNF $\alpha$ <sup>1222</sup>. También reduce la migración celular transendotelial y el edema, favorece la estabilidad de membrana e inhibe la actividad de la enzima NOS, como hemos mencionado previamente. Puede disminuir la liberación de DA y Glu, así como potenciar la respuesta opioide y gabaérgica<sup>1222,1223</sup>. Estudios con melatonina en niños con cefalea primaria demuestran que ésta puede ser eficaz tanto en su tratamiento (reduciendo el número, intensidad y duración de los episodios de cefalea)<sup>1224</sup> como en su prevención<sup>1225</sup>.

❖ ***Efectos neuroprotectores de la melatonina:***

Estos efectos se ponen de manifiesto especialmente en el área de la neonatología. La asfixia perinatal en recién nacidos a término continúa siendo un problema mundialmente significativo, en el que la hipotermia terapéutica es la única intervención clínica efectiva hasta la fecha en la reducción del daño cerebral. La evidencia experimental demuestra los múltiples beneficios neuroprotectores de la melatonina, tales como la reducción del volumen isquémico y de la pérdida neuronal a través de la disminución de la peroxidación lipídica y proteica, la inhibición de la producción de radicales libres, la reducción de la inflamación y el bloqueo de la apoptosis<sup>1226</sup>, la preservación de la mielinización<sup>1227</sup>, la atenuación de los déficits en el aprendizaje con beneficios a largo plazo<sup>17</sup> y la mejoría en el metabolismo energético cerebral<sup>1228</sup>. Su adecuado perfil de seguridad y su facilidad de administración para el neonato hacen de la melatonina un atractivo agente neuroprotector con aplicaciones clínicas prometedoras. Otro desafío clínico es la prevención de las discapacidades neurológicas que siguen al nacimiento prematuro, demostrándose una reducción de las lesiones cerebrales tras su administración antenatal y postnatal en modelos animales<sup>1229</sup>.

❖ ***Melatonina como premedicación para procedimientos diagnósticos neurológicos:***

La melatonina es útil como agente inductor del sueño en procedimientos neurofisiológicos y de neuroimagen. En las últimas dos décadas se emplea ampliamente como inductor del sueño durante los registros de EEG, favoreciendo la aparición de anomalías epileptiformes<sup>1230</sup>. Administrada a diferentes dosis en un rango de 2 a 20 mg, es capaz de inducir el sueño en un alto porcentaje de niños (79-88%), sin interferir en la interpretación de los resultados<sup>1231</sup>. La duración del sueño es usualmente breve, pero suficiente para conseguir un adecuado registro, y raramente se asocia con somnolencia posterior al examen<sup>1230-1233</sup>. También es administrada como alternativa a la sedación para la realización de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral<sup>1234, 1235</sup> y de los procedimientos de RMN<sup>1236, 1237</sup>.

***1.2.6.3. Implicación de los ácidos grasos omega-3 en la regulación de los ritmos circadianos y en la secreción de melatonina.***

Incluimos este punto dentro del apartado no sólo por el interés de conocer una función añadida a las ya descritas de los PUFAs  $\omega$ -3, sino porque supone establecer un nexo de unión entre dos de las emergentes terapias adyuvantes en el TDAH y que son, por otro lado, objeto de estudio de esta tesis doctoral: ácidos grasos  $\omega$ -3 y melatonina.

Si los PUFAs  $\omega$ -3 participan en la secreción de esta indolamina y ayudan, por tanto, a regular el ritmo fisiológico del ciclo sueño-vigilia, podemos deducir dos hipótesis: en primer lugar, a sus posibles efectos beneficiosos cognitivos se sumaría un efecto particularmente positivo para atenuar los efectos adversos sobre el sueño inducidos por los psicoestimulantes o los problemas de sueño en pacientes TDAH con esta comorbilidad. En segundo lugar, podría potenciar los efectos reguladores del ritmo circadiano en aquellos pacientes TDAH que ya reciben melatonina exógena como tratamiento para su patología del sueño.

Es escaso el número de estudios dedicados a analizar esta asociación, aunque se observa una disminución en los niveles urinarios de 6s-aMT<sup>1238</sup> y en la liberación de melatonina en cultivos de glándula pineal<sup>1239</sup> en ratas deficientes en PUFAs  $\omega$ -3, así como un incremento en los niveles de melatonina diurna<sup>1240</sup>. El primer estudio que explora el papel de los PUFAs en el sistema circadiano es el de Laviolle et al.<sup>1241</sup>. Estos autores estudian el efecto de una dieta deficiente en DHA sobre la secreción pineal de melatonina, la neurotransmisión de DA y la actividad locomotora en una población de crías de hámster. Los resultados obtenidos muestran una reducción de hasta un 52% del pico de secreción nocturna de melatonina con respecto a los hámsteres control, así como un aumento en las actividad locomotora diurna y nocturna, en paralelo con una activación de la función DA estriatal. La reducción de la melatonina nocturna debilita la función del reloj circadiano endógeno, produciéndose un retraso de fase de 6 horas en el ciclo sueño-vigilia en los hámsteres deficientes en ácidos grasos  $\omega$ -3 con respecto a sus controles. Otro análisis posterior “in vitro”, realizado sobre células murinas<sup>1242</sup>, subraya la participación de los ácidos grasos, tanto saturados como  $\omega$ -3 (concretamente el DHA), en la regulación de los ritmos circadianos, que parece estar mediada por la acción de los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas (PPARs).

#### **1.2.6.4. Efectos adversos de la melatonina.**

No se ha atribuido ningún evento adverso severo al uso de melatonina en niños. Los efectos adversos más frecuentemente asociados en población pediátrica incluyen somnolencia diurna, incremento de la enuresis, cefalea, diarrea, presíncope, rash e hipotermia<sup>1207,1243,1244</sup>. Los síntomas gastrointestinales y la cefalea ocurren principalmente durante los primeros días de tratamiento<sup>1245</sup>.

Ya que la melatonina es metabolizada principalmente por enzimas *CYP1A2* y *CYP2C19*, los fármacos inhibidores de *CYP1A2* (antidepresivos tricíclicos, fluvoxamina, cimetidina) pueden incrementar las concentraciones de melatonina<sup>1246</sup>. Otra cuestión a la que hemos de prestar atención es a la administración conjunta de melatonina con medicamentos que afectan a la presión sanguínea o a la concentración de glucosa en sangre, ya que la melatonina puede reducir la presión arterial y la glucemia<sup>1247</sup>.

#### **1.2.6.5. Recomendaciones clínicas para el empleo de melatonina en población pediátrica.**

Basándonos en el artículo de Bruni et al.<sup>1184</sup>, describimos brevemente las recomendaciones actuales para el empleo de melatonina en población pediátrica:

- La principal indicación para el empleo de melatonina en niños es el insomnio de conciliación causado por trastornos del ritmo circadiano. No suele mostrarse efectiva para los problemas de mantenimiento del sueño.

- Ningún estudio hasta la fecha informa de la edad mínima para administrar melatonina, aunque podemos deducir que es segura a partir de los 6 meses de edad, al haber sido administrada a altas dosis para prevenir daños neuronales y no evidenciarse efectos adversos.

- Si es empleada como cronobiótico, ha de ser administrada 2-3 horas antes del *DLMO*, o 3-4 horas previas al inicio real del sueño en los casos en que este parámetro no puede

ser medido. Como inductor de sueño, es válida su administración unos 30 minutos antes de irse a la cama.

- En cuanto a la dosificación, si se pretende su uso como cronobiótico, se ha de iniciar el tratamiento con preparados de liberación rápida a bajas dosis, entre 0,2 y 0,5 mg, incrementándose cada semana entre 0,2 y 0,5 mg, hasta lograr el efecto deseado. Si en una semana no se consigue el efecto deseado, los incrementos semanales han de ser de 1 mg. Cuando resulte efectiva, la dosis debe descenderse progresivamente. Si es empleada con inductor de sueño, se manejarán dosis entre 1 y 3 mg. La dosis máxima es de 3 mg en menores de 40 kg, y de 5 mg en quienes superen este peso. No hay evidencia de un mayor efecto al prolongar la presencia de melatonina en el torrente sanguíneo, por lo que no parece que los preparados de liberación extendida ofrezcan ventajas sobre los de liberación inmediata.

- La duración del tratamiento debe ser individualizada según cada paciente, aunque en general no se recomienda que sea menor a 1 mes. En caso contrario, puede reaparecer el insomnio. Se recomienda detener el tratamiento una vez al año durante una semana (preferiblemente en verano) una vez que se haya establecido el ciclo normal de sueño. La retirada del tratamiento puede tener lugar justo antes de la pubertad (alrededor de los 12 años) o tras la misma (entre los 18 y 24 años).

- Cuando el tratamiento con melatonina deja de ser efectivo en algún momento, es conveniente considerar varios factores: comprobar el tiempo de administración, ser consciente de que lo más probable es que la pérdida de eficacia del tratamiento con melatonina sea causado por un metabolismo lento de la misma, reconsiderar el diagnóstico por si existe alguna comorbilidad neuropsiquiátrica que haya de ser tratada junto al insomnio, y considerar otras medicaciones administradas que puedan influenciar el metabolismo de la melatonina. Así, los contraceptivos orales, la cimetidina y la fluvoxamina pueden enlentecer su metabolismo, mientras que la carbamazepina, el omeprazol y el esomeprazol pueden enlentecerlo.

- Si los problemas de sueño se mantienen tras iniciar el tratamiento con melatonina, es posible que la dosis sea demasiado elevada.





## CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 2.1. Justificación.

Una evidencia no cuestionada por la literatura más reciente es el hecho de describir a los trastornos del sueño<sup>3</sup> y al TDAH como unas de las enfermedades crónicas de mayor importancia, entre otras razones por su elevada frecuencia, como ya se ha mencionado anteriormente<sup>1248</sup>.

Por otra parte, su concepción como entidad nosológica y su forma de interpretarla y abordarla es una fuente de controversias frecuentes y continuas. A modo de ejemplo, podemos citar los distintos enfoques terapéuticos que se han propuesto y las modificaciones en la clasificación de DSM-5<sup>729</sup>. Controversias que, en su momento, motivaron que en nuestro grupo de investigación (CTS-190 del Plan Andaluz de Investigación), dedicado preferentemente a estudiar distintos aspectos del neurodesarrollo en el niño, iniciáramos una línea de trabajo centrada en el niño afecto de Trastornos del Sueño, Melatonina y TDAH.

#### 2.1.1. Consideraciones nutricionales.

Sin perder la línea claramente neurobiológica del TDAH, en función de las evidencias hasta la fecha disponibles y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, ha surgido incluso una *hipótesis nutricional*<sup>1249,1250</sup>.

El consenso internacional sobre la etiología del TDAH le atribuye un origen multifactorial. Entre los factores ya conocidos como la genética o la neurobiología, se está acumulando una interesante documentación que relaciona la aparición del TDAH con alguna deficiencia de tipo nutricional. Incluso se ha llegado a sugerir que el TDAH puede ser una manifestación más de las modificaciones que han experimentado los hábitos nutricionales de la población.

Estos cambios en la dieta de la población han tenido una repercusión e impacto muy importantes. De hecho, las grasas vegetales y aceites que dominan los mercados están desprovistos de lípidos de la familia de los ácidos grasos esenciales  $\omega$ -3, incluyendo los ácidos ALA, EPA y DHA. Esta situación ha empeorado por el hecho de que las grasas vegetales y aceites contienen inusuales cantidades de LA, el precursor de la familia de ácidos grasos esenciales  $\omega$ -6, y su importante metabolito, el AA.

Las grasas tradicionales y aceites contenían una saludable relación  $\omega$ -6 /  $\omega$ -3 de 4 a 1 o menor, con una amplia cantidad de ácidos grasos  $\omega$ -3, mientras que las nuevas grasas y aceites vegetales son deficientes en  $\omega$ -3 y contienen una muy elevada cantidad de  $\omega$ -6, con lo que se alcanza una relación entre ambos de aproximadamente 20 a 1<sup>1251</sup>. Es más, muchos de estos productos contienen ácidos grasos *trans*, que se conocen por interferir en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales<sup>1252</sup>.

Hay teorías que relacionan el TDAH con un defecto congénito causado por deficiencias en el aporte de DHA materno durante el embarazo o la lactancia, así como la ausencia virtual de DHA y AA en las formulas lácteas infantiles. Se sabe que el DHA y el AA son requeridos como bloques de construcción para el cerebro y los ojos de los neonatos. El cerebro empieza su crecimiento muy rápidamente en el tercer trimestre del embarazo y continúa creciendo durante los 24 meses posteriores al parto. El DHA y el AA requeridos se suministran directamente de la madre al hijo durante el embarazo, y en la leche materna durante el periodo de lactancia. Cuando la dieta de la madre o del hijo son deficientes en DHA o AA, el cerebro y los ojos no pueden desarrollarse adecuadamente.

Hay trabajos que han demostrado que determinadas áreas del cerebro son más pequeñas en el niño con TDAH, e incluso que el volumen total del cerebro es un 3-4% más pequeño que el de niños sanos. Algún autor ha llegado a describir una permanente disminución del volumen en niños con TDAH con y sin tratamiento<sup>666, 1253</sup>. Estos autores sugieren que la genética y/o



influencias ambientales tempranas sobre el desarrollo cerebral en el TDAH son permanentes, no progresivas y no relacionadas con los tratamientos habitualmente utilizados.

Los mecanismos químicos cerebrales implicados son complejos y no completamente entendidos, pero altos niveles de ácidos grasos  $\omega$ -6 aparejados con deficiencias tanto de EPA como de DHA, y/o altos e inestables niveles de insulina, se han hallado como estimulantes de la enzima  $\Delta$ -5 desaturasa. Ésta provocaría el aumento de la producción de eicosanoides inflamatorios a partir de AA, que serían la causa de incrementos en la biosíntesis de corticoides, incluyendo el cortisol, y de la reducción de los niveles de 5-HT y DA cerebrales<sup>1254</sup>.

Los altos niveles de cortisol, entre otros efectos negativos, causan discapacidad en la memoria a corto plazo y desgaste emocional. 5-HT y DA son importantes neurotransmisores, y bajos niveles de ambos son comunes en pacientes con TDAH. Bajos niveles de 5-HT se asocian con depresión y comportamiento impulsivo, mientras que en el caso de la DA pueden relacionarse con enfermedad de Parkinson, comportamiento violento y problemas en la concentración y focalización en una tarea. Todos ellos son síntomas sugerentes de una posible relación con los síntomas cardinales del TDAH<sup>1254</sup>.

### **2.1.2. Trastornos del sueño: papel desempeñado por la melatonina.**

Junto a los síntomas cardinales, en el Libro Blanco sobre el TDAH se recoge de forma clara y evidente el importante papel que en muchos pacientes desempeñan las comorbilidades<sup>1255</sup>. Destacamos, de forma especial, los trastornos del sueño para el propósito de esta investigación, debido a su elevada prevalencia, el espectacular avance experimentado en su conocimiento y atención y las distintas propuestas concretas realizadas desde el punto de vista terapéutico. Estos trastornos pueden ser incrementados por el tratamiento farmacológico y nutricional que se haya establecido.

En relación a la *melatonina*, se trata de una molécula que ha recibido distintas consideraciones a lo largo de la evolución filogenética, pasando de ser una estructura química reguladora de las oscilaciones térmicas ambientales en conexión con la glándula pineal, hasta adquirir un gran protagonismo en la esfera neuroendocrinológica actualmente. Está presente en toda la naturaleza viva (animales y plantas), de forma que ha sido incluso detectada en dinoflagelados de la Era Primaria. Su estructura química continúa siendo la misma, sin haber experimentado modificación alguna en el tiempo ni en el organismo en el que ha sido descrita. La localización de la glándula pineal en el lugar de máxima protección en el ser humano ha llevado a antropólogos y a evolucionistas a considerar que esta condición no ha de ser gratuita ni casual. Su secreción hormonal es máxima en la edad pediátrica, comenzando a descender paulatinamente al final de la etapa puberal, lo que significa que el periodo infantil es el momento ideal para el estudio de su fisiología y fisiopatología. Entre las diversas funciones y beneficios que se le atribuyen en la actualidad, es de especial relevancia su capacidad para inducir el sueño, particularidad suficientemente documentada en adultos y, en menor medida, en niños.

## **2.2. Objetivos.**

El trabajo que presentamos constituye la segunda fase de un proyecto a más largo plazo del que vamos a presentar los resultados disponibles hasta el momento, los cuales se obtuvieron mediante el planteamiento de los siguientes objetivos:

### **2.2.1. Primera fase.**

1.a) Definir los patrones de sueño-vigilia en dos grupos seleccionados de escolares y adolescentes: un primer grupo con trastornos del sueño (G-TS) y un segundo grupo sin problemas de sueño, grupo control (G-C), con similares características en cuanto a edad y sexo.

1.b) Establecer la relación del ritmo sueño/vigilia con la excreción de 6s-aMT en orina de 24 horas, así como su posible modificación en función del ritmo circadiano ajustado a los periodos de luz y oscuridad.

1.c) En aquellos casos en los que se demuestre que el trastorno del sueño está relacionado de alguna forma con una escasa producción de 6s-aMT o con una alteración en su secreción, realizar un ensayo terapéutico con melatonina con la finalidad de comprobar su posible utilidad terapéutica en estos casos.

### **2.2.2. Segunda fase.**

2.a) Estudiar, en un grupo de pacientes diagnosticados de TDAH con edades comprendidas entre los 7 y los 15 años, la tolerancia farmacológica inicial tras administrar MTF.

2.b) Evaluar la eficacia terapéutica a corto plazo de un programa de tratamiento multimodal que incluye en la faceta farmacológica MTF y melatonina, y en la faceta nutricional ácidos grasos  $\omega$ -3 DHA/EPA.

2.c) Monitorizar el perfil lipídico de ácidos grasos y sus posibles modificaciones tras la administración de dosis terapéuticas de DHA/EPA.

2.d) Mediante técnicas de actigrafía y la aplicación de un modelo de red neuronal, estudiar si la administración de melatonina puede neutralizar las frecuentes alteraciones del sueño que presentan los niños con TDAH que toman psicoestimulantes.

### **2.2.3. Tercera fase.**

Serán similares a los de la segunda fase, ya que constituirá un seguimiento a medio y largo plazo de la muestra de pacientes con TDAH seleccionada en nuestro estudio. Durante esta fase se introducirán modificaciones en la dosis de melatonina a administrar y en los aportes y tiempo de administración de la suplementación con DHA/EPA, además de completar el estudio de aquellos pacientes con trastornos del sueño identificados.



## CAPÍTULO 3. DISEÑO DEL TRABAJO Y TIPO DE ESTUDIO

El estudio llevado a cabo fue, principalmente, de tipo experimental, longitudinal y prospectivo. Inicialmente el proyecto sirvió de base para profundizar en el papel desempeñado por la melatonina sola o asociada a otros tratamientos en distintos problemas de sueño en el niño.

La primera fase del proyecto estuvo enfocada hacia el estudio de niños con distintos tipos de trastornos del sueño, mientras que los pacientes reclutados en la segunda fase fueron niños diagnosticados de TDAH (en quienes los trastornos del sueño constituyen un frecuente e importante comorbilidad) y tratados, además, con MTF. En las (**Figuras 3.1, 3.2 y 3.3**) recogemos, a modo de esquema representativo, las distintas fases del diseño experimental del proyecto.

### 3.1. Primera fase.

Se estudiaron dos muestras de sujetos en edad pediátrica, una constituida por pacientes con trastornos del sueño (G-TS) y otra por niños sanos (G-C), ambas de similares características (**Figura 3.1**).

1) En una primera etapa se confeccionó la historia clínica y se llevó a cabo la exploración física y el análisis actigráfico y del perfil secretor de 6s-aMT en ambos grupos de pacientes (**Figura 3.2**).

2) En una segunda etapa se administró un placebo durante 1 semana a un grupo seleccionado de los pacientes del (G-TS), aquellos con alteraciones en la secreción o producción de 6s-aMT, midiéndose posteriormente las tasas plasmáticas de melatonina en 24 horas y analizándose los resultados actigráficos tras colocar el actígrafo durante 3 días (**Figura 3.2**).

3) En una tercera etapa se procedió a la administración de melatonina durante 3 meses, tras lo cual se volvieron a realizar nuevas mediciones de melatonina plasmática, 6s-aMT en orina y nueva valoración mediante actigrafía (**Figura 3.2**).

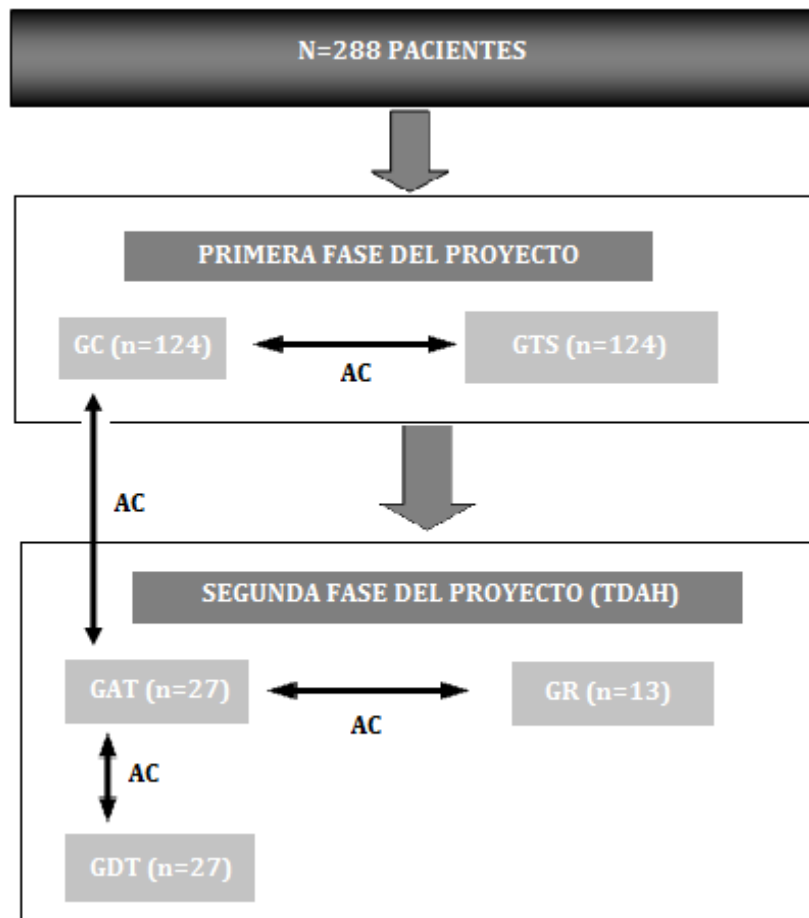
### 3.2. Segunda fase.

En la segunda fase del proyecto, estudiamos dos muestras de pacientes pediátricos diagnosticados de TDAH (entre cuyas comorbilidades figuran con una elevada frecuencia las alteraciones del sueño), ambas de semejantes características. Una de ellas estuvo formada por pacientes con sospecha de TDAH que no habían recibido medicación previa, grupo antes de tratamiento (G-AT), y la otra por pacientes con diagnóstico confirmado de TDAH en tratamiento con MTF de liberación prolongada, grupo en revisión (G-R) (**Figura 3.1**). El empleo de MTF en niños tiene entre sus posibles efectos secundarios las alteraciones del sueño.

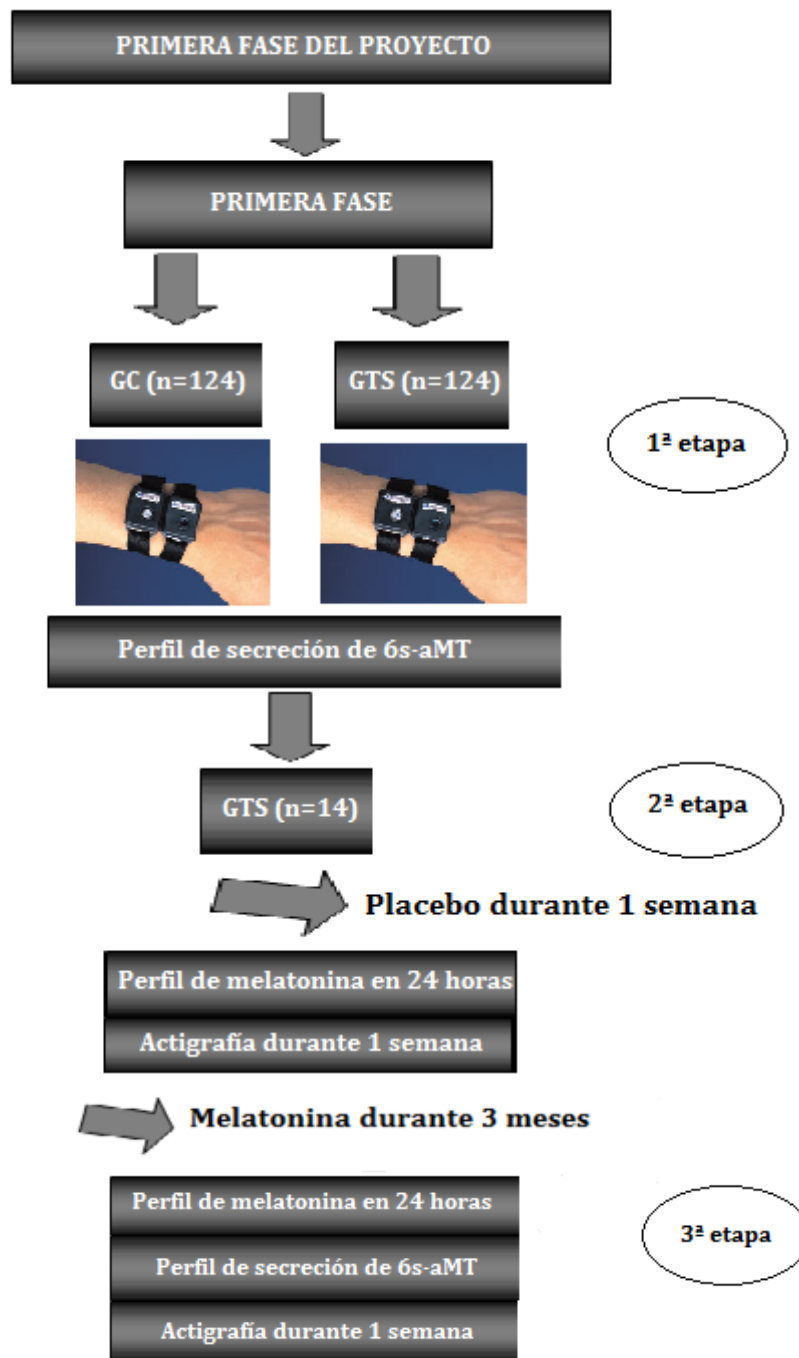
1) En una primera etapa se elaboró la historia clínica y se llevó a cabo una exploración física y un conjunto de pruebas neuropsicológicas y psicométricas en los pacientes del G-AT, a fin de confirmar el diagnóstico de TDAH y posibles comorbilidades (**Figura 3.3**).

2) En una segunda etapa se realizó una extracción sanguínea para determinación del perfil de ácidos grasos en suero y se analizaron las características del sueño tras colocar el actígrafo durante 1 semana, tanto en los sujetos del G-AT como del G-R (**Figura 3.3**).

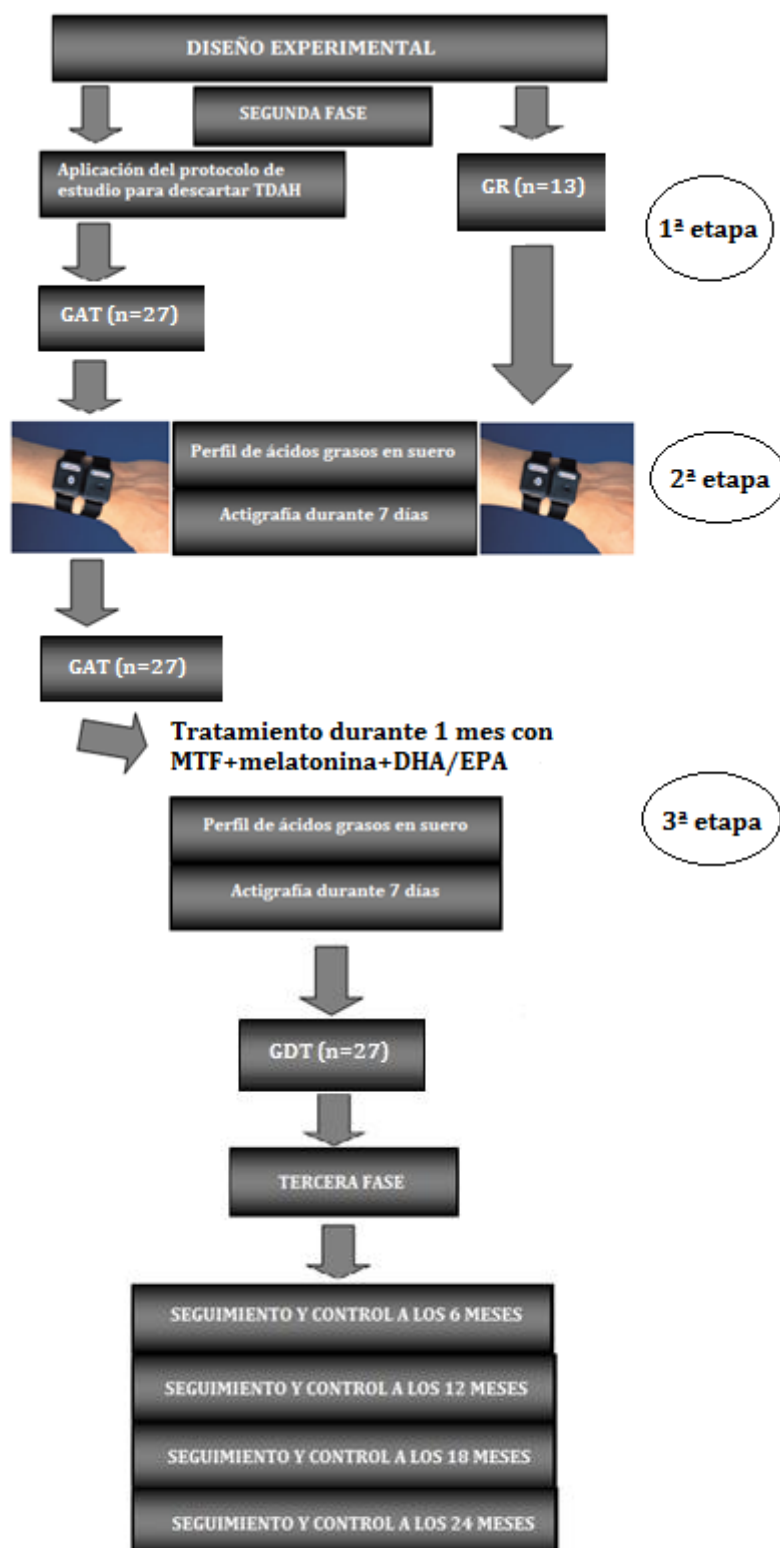
3) En una tercera etapa se inició tratamiento con MTF, melatonina y ácidos grasos  $\omega$ -3 DHA/EPA en el G-AT, volviéndose a analizar el perfil de ácidos grasos y las variables actigráficas de estos pacientes transcurrido 1 mes (G-DT). Los resultados obtenidos fueron comparados con los obtenidos en los grupos antes de iniciar tratamiento (G-AT) y grupo en revisión (G-R) (**Figura 3.3**).



**Figura 3.1.** Representación esquemática de las 2 primeras fases del proyecto. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (N=número total de sujetos de las 2 primeras fases) (n= número de sujetos de cada grupo de estudio) (GC=grupo control) (GTS=grupo con trastornos del sueño) (GAT=grupo antes del tratamiento) (GR=grupo en revisión) (GDT=grupo después del tratamiento) (AC= análisis comparativo).



**Figura 3.2.** Diseño experimental de la primera fase del proyecto en sus principales etapas. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (n= número de sujetos de cada grupo de estudio) (GC=grupo control) (GTS=grupo con trastornos del sueño) (6s-aMT= 6-sulfatoximelatonina).



**Figura 3.3.** Diseño experimental de las fases segunda y tercera del proyecto. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (n= número de sujetos de cada grupo de estudio) (GAT= grupo antes de tratamiento) (GRS= grupo en revisión) (GDT=grupo después de tratamiento) (MTF=metilfenidato) (DHA=ácido docosahexaenoico) (EPA=ácido eicosapentaenoico).

**3.3. Tercera fase.**

Actualmente en desarrollo, consistirá en el seguimiento a medio y largo plazo (6, 12, 18 y 24 meses) de la muestra de pacientes de la segunda fase, introduciendo modificaciones en la dosis de melatonina y ácidos grasos y en el tiempo de administración de la intervención terapéutica (**Figura 3.3**).





## CAPÍTULO 4. MATERIAL

### 4.1. Reclutamiento de pacientes.

#### 4.1.1. Primera fase del proyecto: grupos control y con trastornos del sueño.

Los sujetos de la primera fase del proyecto fueron pacientes remitidos a la Consulta de Neurología Pediátrica y de Pediatría General de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Pediatría del Hospital Clínico de Granada desde los distintos centros de atención primaria de la provincia.

Fueron reclutados 248 pacientes en edad pediátrica. La mitad de los cuales (124 niños) formaba el grupo control (G-C), y el resto, otros 124 pacientes, el grupo con trastornos del sueño (G-TS), una vez que se cumplieron los criterios de selección aplicados a cada uno de los grupos seleccionados y los padres y/o tutores legales del menor proporcionaron su consentimiento por escrito para la participación en el estudio.

#### 4.1.2. Segunda fase del proyecto: pacientes con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad.

El material objeto del presente estudio estuvo compuesto por un grupo de pacientes en edad pediátrica atendidos en la Consulta de Neurología Pediátrica de la UGC de Pediatría del Hospital Clínico de Granada. Dentro de la muestra inicial de sujetos, distinguiremos entre aquellos pacientes atendidos por sospecha de TDAH y que no habían recibido medicación previa, grupo antes del tratamiento (G-AT), y los pacientes con diagnóstico ya confirmado de TDAH y tratados con MTF de liberación prolongada, seguidos desde hacía más de 1 año en la Consulta de Neurología Pediátrica de nuestra UGC, grupo en revisión (G-R).

##### 4.1.2.1. Grupo antes de tratamiento (G-AT).

Se trataba de una muestra de pacientes remitida a nuestra UGC por ofrecer datos clínicos sugerentes o sospecha diagnóstica inicial de presentar un TDAH.

La muestra fue recogida durante el periodo comprendido entre noviembre de 2014 y julio de 2016. Estos pacientes procedían de los distintos centros de atención primaria de la provincia, tanto de áreas urbanas como rurales. Todos ellos en dependencia administrativa de nuestra Unidad de Referencia.

En la primera visita confeccionamos una *historia clínica y exploración física completas* (Figura 4.1). La historia clínica estuvo fundamentada en las entrevistas realizadas a los padres y al propio paciente, así como en la información aportada por el medio escolar. Incluía además, en cada caso, los antecedentes personales (incluidos los perinatales) y familiares de interés, especialmente desde el punto de vista neuropsiquiátrico.

Tras la realización de una exploración física general y específica neurológica y de la obtención de *datos somatométricos de primer orden* (peso, talla, índice de masa corporal), se llevó a cabo una *evaluación psicométrica* del paciente y se solicitó, por parte del niño, los padres y el profesorado, la realización cuidadosa de las siguientes *escalas de evaluación* (Figura 4.1), cuyos resultados resumiremos en apartados posteriores:

- a) El *Test Breve de Inteligencia de Kaufman* (K-BIT)<sup>1256</sup>.
- b) La escala específica de evaluación del TDAH *NICHQ Vanderbilt*<sup>747, 748</sup>.
- c) La escala *Behaviour Rating Inventory of Executive Functions* (BRIEF)<sup>1257</sup> como herramienta de cribado para valorar las funciones ejecutivas.
- d) La *Escala Magallanes de Atención Visual* (EMAV)<sup>774</sup>.
- e) La *Escala de Ansiedad Infantil de Spence* (SCAS)<sup>765-767</sup>.

f) La adaptación española del *Inventario de Depresión Infantil (CDI)*<sup>770</sup> en los casos en que fuese aplicable por la edad del niño.

g) *Hoja de datos de convivencia*.

Por su parte, el *Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT)*<sup>1256</sup> en su adaptación española, aportado al comienzo en la mayor parte de los casos por el equipo de orientación psicopedagógica escolar, fue utilizado para la evaluación psicométrica inicial. Este test consta de dos partes: *vocabulario*, que mide habilidades verbales relacionadas con el aprendizaje escolar apoyándose en el conocimiento de palabras y la formación de conceptos verbales (*pensamiento cristalizado*); y *matrices*, donde se exploran habilidades no verbales y capacidad para resolver nuevos problemas a partir de la aptitud del sujeto para percibir y completar analogías por medio de dibujos o figuras abstractas (*pensamiento fluido*). Ofrece puntuaciones típicas en función de la edad para cada una de las partes, así como una puntuación global de CI compuesto de K-BIT conocida como *puntuación típica de CI*. Este indicador es el más global y fiable para obtener una apreciación del funcionamiento mental general y puede traducirse en categorías descriptivas<sup>1256</sup>. Según las puntuaciones típicas obtenidas en el K-BIT o los comportamientos observados durante su aplicación, se consideró la necesidad de añadir posteriormente otras escalas para una evaluación neuropsicológica más profunda.

Finalmente, se midieron *constantes vitales* (frecuencia cardíaca y tensión arterial) y se solicitó una *exploración analítica básica* (hemograma y bioquímica) tras 12 horas de ayuno (**Figura 4.1**), con el fin de descartar otras alteraciones endocrinas, metabólicas y/o nutricionales que pudieran justificar el cuadro presentado. Sólo en los casos en que las herramientas anteriores no fueron suficientes para perfilar el diagnóstico o realizar un correcto diagnóstico diferencial en base a la sintomatología presentada, se solicitaron exploraciones complementarias adicionales (neurofisiológicas o de neuroimagen).

*Una vez concluido el diagnóstico inicial de TDAH*, y en los casos en que se cumplieron estrictamente los *criterios de selección* para la participación en el estudio, se solicitó el *consentimiento informado* por escrito a los padres y/o tutores, así como al propio paciente si tenía 12 años o más (**Figura 4.1**).

❖ *Criterios de inclusión:*

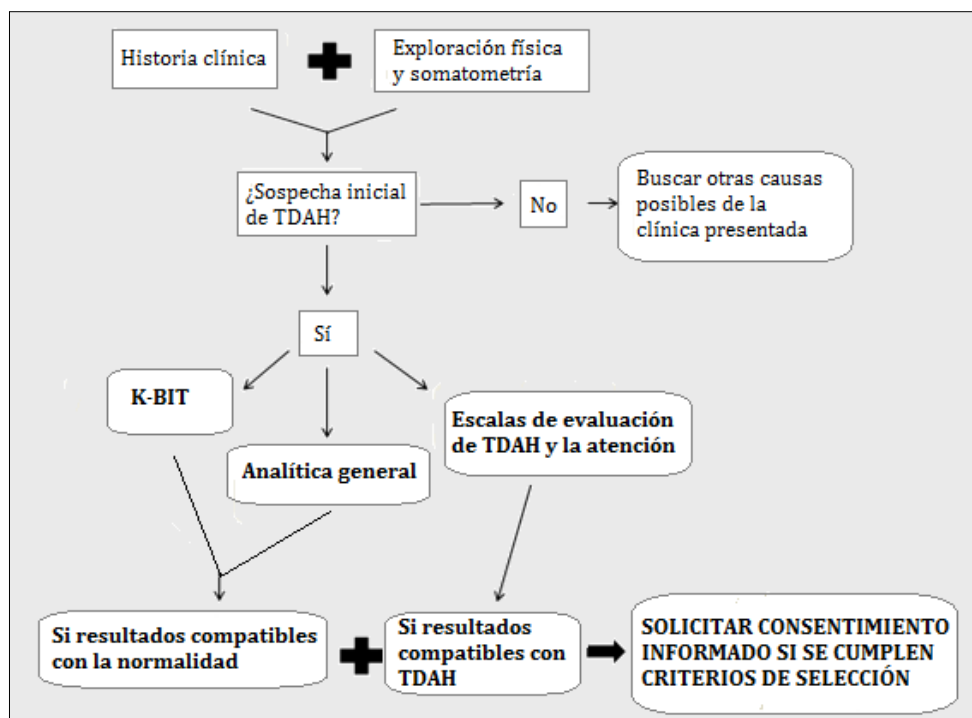
▪ Consentimiento informado por escrito por parte de los padres y/o responsables legales del menor, así como del propio paciente si alcanza o supera la edad de 12 años (**Anexo 4.1**).

- Ausencia de enfermedad endocrina, metabólica o neurológica.
- No sometimiento a ningún tipo de tratamiento farmacológico prolongado.
- Sospecha clínica fundada de presentar un TDAH.

❖ *Criterios de exclusión:*

- Ausencia de consentimiento informado.
- Pacientes polimedicados o con patología grave.
- Pacientes con patología cardíaca o cardiovascular, aunque estuviese adecuadamente controlada (se excluyeron de este criterio los sujetos con soplo inocente o fisiológico).
- Pacientes diagnosticados de trastorno psicótico.
- Pacientes diagnosticados de glaucoma.
- Pacientes con discapacidad intelectual leve, moderada o grave (CI menor de 70).

No consideramos criterio de exclusión ningún tipo de tratamiento previo por TDAH ni la existencia de patologías comórbidas, así como tampoco aquellos pacientes con un CI límite (CI 70-84 según la puntuación del K-BIT y/o WISC-IV).



**Figura 4.1.** Protocolo diagnóstico inicial (primera etapa) en la segunda fase del proyecto.

#### 4.1.2.2. Grupo en revisión (G-R).

Se trataba de una muestra de pacientes ya diagnosticados de TDAH, seguidos desde hacía más de 1 año en la Consulta de Neurología Pediátrica de nuestro hospital y en tratamiento con MTF de liberación prolongada (Concerta®), ante el que habían mostrado tolerancia y respuesta clínica adecuadas. La confirmación diagnóstica de estos pacientes y el inicio de tratamiento farmacológico se había iniciado al menos 1 año antes de ser incluidos en el estudio.

Los criterios de selección de estos pacientes fueron similares a los del G-AT, excepto que estar recibiendo MTF de liberación prolongada fue uno de los criterios de inclusión para el reclutamiento de este subconjunto de sujetos.

Como a todo paciente remitido con sospecha de TDAH, a los pacientes del conjunto G-R se les realizó en su momento igual batería de pruebas psicométricas y neuropsicológicas antes de confirmar el diagnóstico (K-BIT, BRIEF, Vanderbilt, SCAS y CDI), además de un diario y cuestionario de sueño. Una vez incluidos en el estudio y al igual que en el caso del G-AT, se solicitó una exploración analítica básica y la realización del test de atención EMAY. Además, como corresponde a los pacientes en tratamiento farmacológico para el TDAH, se les realizaron mediciones periódicas de parámetros somatométricos y de constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca)<sup>736</sup>.

## 4.2. Características de la muestra.

### 4.2.1. Primera fase del proyecto: grupo control (G-C) y con trastornos del sueño (G-TS).

El G-C estuvo compuesto por 124 niños, 64 varones (51,61%) y 60 mujeres (48,40%), de edades comprendidas entre 4 y 15 años (edad media de  $9,50 \pm 3$  años). Todos ellos tenían la característica común de ser niños sanos de acuerdo a la historia clínica y exploración física realizadas al ser incluidos en el estudio, con un padecimiento banal que se resolvió en pocos días y sin repercusión significativa sobre el estado general de los pacientes. En la (Tabla 4.1) se

recogen las características generales de estos sujetos, especificando en la última columna de la derecha el diagnóstico establecido (en abreviaturas) tras la atención médica.

El G-TS estuvo constituido por otros 124 pacientes, 65 varones (52,42%) y 59 mujeres (47,60%), de 4 a 14 años de edad (edad media  $9,33 \pm 3$  años). Todos ellos se caracterizaron, básicamente, por padecer alguno de los trastornos del sueño recogidos en la *Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD)* de la AASM, en ausencia de enfermedad neurológica o endocrino-metabólica. En la (**Tabla 4.2**) se representan sus características generales. En la última columna de la derecha se incluye el diagnóstico específico del trastorno del sueño de acuerdo a la versión ICSD-1<sup>1258</sup>, puesto que era la clasificación vigente en el momento de llevar a cabo la primera fase del proyecto. Entre paréntesis se incluye el código numérico establecido por la antigua clasificación CIE-9<sup>1259</sup>.

**Tabla 4.1.** Características generales del G-C.

| <b>Caso Nº</b> | <b>Edad (años)</b> | <b>Sexo (M/F)</b> | <b>Peso (percentil)</b> | <b>Talla (percentil)</b> | <b>Diagnóstico</b> |
|----------------|--------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|
| 1              | 6                  | M                 | 10                      | 15                       | CVA                |
| 2              | 8                  | M                 | 15                      | 20                       | CVA                |
| 3              | 12                 | F                 | 80                      | 75                       | ITU                |
| 4              | 13                 | F                 | 80                      | 70                       | ITU                |
| 5              | 12                 | F                 | 85                      | 90                       | ITU                |
| 6              | 14                 | M                 | 60                      | 65                       | EG                 |
| 7              | 8                  | F                 | 75                      | 75                       | DA                 |
| 8              | 9                  | M                 | 45                      | 50                       | DA                 |
| 9              | 8                  | F                 | 60                      | 60                       | CVA                |
| 10             | 7                  | F                 | 80                      | 75                       | DA                 |
| 11             | 14                 | F                 | 90                      | 90                       | OMA                |
| 12             | 15                 | M                 | 50                      | 60                       | OMS                |
| 13             | 13                 | M                 | 60                      | 65                       | CVA                |
| 14             | 12                 | F                 | 70                      | 75                       | ITU                |
| 15             | 14                 | M                 | 80                      | 75                       | EG                 |
| 16             | 4                  | M                 | 90                      | 75                       | CF                 |
| 17             | 13                 | F                 | 35                      | 45                       | ITU                |
| 18             | 12                 | F                 | 45                      | 40                       | CF                 |
| 19             | 7                  | M                 | 50                      | 50                       | IQ                 |
| 20             | 8                  | M                 | 70                      | 80                       | IQ                 |
| 21             | 8                  | M                 | 50                      | 60                       | IQ                 |
| 22             | 9                  | F                 | 40                      | 50                       | IQ                 |
| 23             | 9                  | M                 | 30                      | 40                       | ITU                |
| 24             | 10                 | M                 | 20                      | 35                       | PD                 |
| 25             | 11                 | F                 | 20                      | 30                       | PD                 |
| 26             | 10                 | M                 | 40                      | 35                       | DA                 |
| 27             | 12                 | M                 | 50                      | 35                       | PD                 |
| 28             | 12                 | F                 | 70                      | 60                       | IQ                 |
| 29             | 10                 | F                 | 65                      | 55                       | CF                 |
| 30             | 7                  | F                 | 65                      | 70                       | CF                 |
| 31             | 8                  | M                 | 70                      | 65                       | DA                 |
| 32             | 6                  | M                 | 80                      | 75                       | DA                 |
| 33             | 5                  | M                 | 30                      | 45                       | DA                 |

---

|           |    |   |    |    |     |
|-----------|----|---|----|----|-----|
| <b>34</b> | 4  | F | 35 | 45 | IQ  |
| <b>35</b> | 13 | F | 35 | 45 | IQ  |
| <b>36</b> | 14 | M | 65 | 55 | IQ  |
| <b>37</b> | 5  | F | 50 | 50 | IQ  |
| <b>38</b> | 10 | M | 45 | 55 | IQ  |
| <b>39</b> | 10 | F | 50 | 60 | IQ  |
| <b>40</b> | 12 | F | 45 | 55 | DA  |
| <b>41</b> | 13 | F | 50 | 55 | DA  |
| <b>42</b> | 10 | M | 75 | 65 | OMS |
| <b>43</b> | 7  | F | 25 | 30 | ITU |
| <b>44</b> | 9  | M | 45 | 50 | CVA |
| <b>45</b> | 10 | F | 90 | 95 | CVA |
| <b>46</b> | 13 | M | 50 | 60 | ITU |
| <b>47</b> | 11 | M | 85 | 97 | DA  |
| <b>48</b> | 15 | M | 30 | 45 | EG  |
| <b>49</b> | 12 | F | 35 | 45 | ITU |
| <b>50</b> | 12 | M | 75 | 80 | OMS |
| <b>51</b> | 9  | F | 80 | 70 | CVA |
| <b>52</b> | 10 | M | 90 | 95 | OMA |
| <b>53</b> | 7  | M | 55 | 70 | DA  |
| <b>54</b> | 13 | F | 45 | 50 | DA  |
| <b>55</b> | 12 | F | 65 | 65 | CVA |
| <b>56</b> | 13 | F | 80 | 85 | ITU |
| <b>57</b> | 10 | M | 60 | 65 | PD  |
| <b>58</b> | 6  | F | 95 | 95 | ITU |
| <b>59</b> | 4  | M | 50 | 55 | CF  |
| <b>60</b> | 12 | M | 55 | 50 | CF  |
| <b>61</b> | 8  | F | 70 | 60 | ITU |
| <b>62</b> | 9  | F | 70 | 85 | IQ  |
| <b>63</b> | 10 | F | 75 | 65 | PD  |
| <b>64</b> | 10 | M | 25 | 20 | IQ  |
| <b>65</b> | 12 | F | 20 | 30 | DA  |
| <b>66</b> | 6  | M | 10 | 15 | PD  |
| <b>67</b> | 4  | F | 15 | 10 | DA  |
| <b>68</b> | 14 | F | 45 | 35 | IQ  |
| <b>69</b> | 13 | F | 80 | 75 | IQ  |
| <b>70</b> | 10 | M | 75 | 70 | CF  |
| <b>71</b> | 12 | F | 70 | 65 | IQ  |
| <b>72</b> | 7  | F | 85 | 90 | DA  |
| <b>73</b> | 7  | M | 80 | 85 | CF  |
| <b>74</b> | 8  | F | 85 | 90 | IQ  |
| <b>75</b> | 8  | M | 75 | 90 | PD  |
| <b>76</b> | 10 | M | 35 | 40 | DA  |
| <b>77</b> | 4  | F | 30 | 40 | DA  |
| <b>78</b> | 5  | M | 15 | 20 | IQ  |
| <b>79</b> | 6  | M | 70 | 65 | IQ  |
| <b>80</b> | 11 | F | 75 | 65 | ITU |
| <b>81</b> | 9  | F | 75 | 65 | ITU |
| <b>82</b> | 5  | F | 85 | 90 | IQ  |

---

|     |    |   |    |    |     |
|-----|----|---|----|----|-----|
| 83  | 6  | F | 65 | 65 | IQ  |
| 84  | 8  | M | 75 | 85 | IQ  |
| 85  | 4  | F | 25 | 10 | ITU |
| 86  | 6  | M | 45 | 45 | ITU |
| 87  | 8  | F | 85 | 75 | DA  |
| 88  | 13 | M | 15 | 30 | PD  |
| 89  | 10 | M | 95 | 95 | CF  |
| 90  | 13 | F | 80 | 85 | CVA |
| 91  | 10 | M | 85 | 85 | CVA |
| 92  | 8  | F | 65 | 75 | OMA |
| 93  | 10 | M | 85 | 80 | DA  |
| 94  | 6  | F | 25 | 35 | IQ  |
| 95  | 7  | M | 85 | 95 | DA  |
| 96  | 14 | M | 55 | 60 | OMS |
| 97  | 15 | F | 70 | 75 | IQ  |
| 98  | 14 | M | 75 | 85 | IQ  |
| 99  | 15 | M | 80 | 95 | PD  |
| 100 | 7  | M | 30 | 35 | CF  |
| 101 | 4  | F | 30 | 40 | CF  |
| 102 | 11 | M | 65 | 75 | PD  |
| 103 | 9  | F | 85 | 75 | OMS |
| 104 | 10 | M | 75 | 95 | IQ  |
| 105 | 9  | F | 75 | 85 | ITU |
| 106 | 10 | M | 50 | 55 | IQ  |
| 107 | 12 | M | 20 | 35 | PD  |
| 108 | 12 | F | 60 | 55 | DA  |
| 109 | 7  | F | 30 | 35 | IQ  |
| 110 | 4  | M | 45 | 45 | IQ  |
| 111 | 14 | M | 65 | 60 | CF  |
| 112 | 13 | M | 25 | 20 | CF  |
| 113 | 11 | F | 10 | 20 | DA  |
| 114 | 4  | M | 15 | 20 | PD  |
| 115 | 9  | M | 75 | 70 | CF  |
| 116 | 7  | F | 80 | 65 | CF  |
| 117 | 6  | M | 20 | 25 | IQ  |
| 118 | 5  | M | 35 | 40 | IQ  |
| 119 | 4  | F | 10 | 25 | IQ  |
| 120 | 14 | F | 70 | 65 | DA  |
| 121 | 6  | M | 55 | 60 | DA  |
| 122 | 12 | M | 35 | 45 | CF  |
| 123 | 11 | F | 45 | 55 | ITU |
| 124 | 8  | M | 70 | 85 | ITU |

**Notas al pie de tabla:** *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (M=masculino) (F=femenino) (CVA=catarro de vías altas) (DA=dolor abdominal) (OMA=otitis media aguda) (OMS=otitis media serosa) (IQ=intervención quirúrgica menor) (CF=cefalea transitoria) (PD= problema dermatológico menor) (ITU=infección del tracto urinario) (EG=esguince).

**Tabla 4.2.**Características generales del G-TS.

| <b>Caso Nº</b> | <b>Edad (años)</b> | <b>Sexo (M/F)</b> | <b>Peso (percentil)</b> | <b>Talla (percentil)</b> | <b>Diagnóstico ICSD-1 (CIE-9)</b>                                  |
|----------------|--------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|--|
| 1              | 7                  | M                 | 70                      | 75                       | Insomnio psicofisiológico (370.42-0)                               |
| 2              | 8                  | M                 | 85                      | 80                       | SAHS (780.54-3)  |
| 3              | 12                 | F                 | 40                      | 45                       | SAHS (780.54-3)  |
| 4              | 12                 | F                 | 50                      | 50                       | Trastornos del ritmo circadiano no específico (780.55-9)           |
| 5              | 13                 | F                 | 65                      | 70                       | Trastornos del ritmo circadiano no específico (780.55-9)           |
| 6              | 14                 | M                 | 70                      | 75                       | Síndrome de retraso de fase (780.55-0)                             |
| 7              | 8                  | F                 | 65                      | 75                       | Síndrome de retraso de fase (780.55-0)                             |
| 8              | 9                  | M                 | 55                      | 60                       | Trastorno del sueño ligado a horarios demasiado rígidos (307.42-4) |
| 9              | 9                  | F                 | 65                      | 65                       | Despertar confusional (307.46-2)                                   |
| 10             | 7                  | F                 | 85                      | 85                       | Asma nocturna (493)  |
| 11             | 14                 | F                 | 95                      | 95                       | Trastornos afectivos (296-301)                                     |
| 12             | 14                 | M                 | 95                      | 90                       | Trastornos del ritmo circadiano no específico (780.55-9)           |
| 13             | 13                 | M                 | 40                      | 35                       | Sobresaltos del sueño (307.47-2)                                   |
| 14             | 12                 | F                 | 65                      | 75                       | Sonambulismo (307.46-0)  |
| 15             | 13                 | M                 | 85                      | 85                       | Cefaleas nocturnas (346)   |
| 16             | 4                  | M                 | 70                      | 55                       | Trastorno extrínseco del sueño no especificado (780.52-9)          |
| 17             | 12                 | F                 | 55                      | 50                       | Trastorno extrínseco del sueño no especificado (780.52-9)          |
| 18             | 12                 | F                 | 95                      | 95                       | Higiene del sueño inadecuada (307.41-1)                            |
| 19             | 7                  | M                 | 75                      | 70                       | Higiene del sueño inadecuada (307.41-1)                            |
| 20             | 9                  | M                 | 70                      | 85                       | Trastorno del sueño ligado a un factor ambiental (780.52-6)        |
| 21             | 8                  | M                 | 60                      | 65                       | Terrores nocturnos (307.46-1)                                      |



|    |    |   |    |    |  |
|----|----|---|----|----|--|
| 22 | 9  | F | 65 | 70 | Calambres nocturnos en los miembros inferiores (729.82)      |
| 23 | 8  | M | 50 | 45 | Somniloquia (307.47-3)                                       |
| 24 | 10 | M | 20 | 15 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                      |
| 25 | 11 | F | 30 | 15 | Somniloquia (307.47-3)                                       |
| 26 | 10 | M | 45 | 45 | Sonambulismo (307.46-0)                                      |
| 27 | 11 | M | 65 | 75 | Bruxismo del sueño (306.8)                                   |
| 28 | 11 | F | 75 | 80 | Sonambulismo (307.46-0)                                      |
| 29 | 11 | F | 95 | 95 | SAHS (780.54-3)  |
| 30 | 8  | F | 75 | 70 | Patrón de vigilia-sueño irregular (307.45-3)                 |
| 31 | 7  | M | 75 | 75 | Asma nocturna (493)  |
| 32 | 6  | M | 80 | 70 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                      |
| 33 | 5  | M | 70 | 65 | Somniloquia (307.47-3)                                       |
| 34 | 4  | F | 30 | 40 | Trastorno extrínseco de sueño no especificado (780.52-9)     |
| 35 | 12 | F | 10 | 10 | Terroses nocturnos (307.46-1)                                |
| 36 | 14 | M | 65 | 65 | Cefaleas nocturnas (346)                                     |
| 37 | 5  | F | 50 | 55 | Asma nocturna (493)  |
| 38 | 11 | M | 65 | 75 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                      |
| 39 | 10 | F | 90 | 80 | Enuresis del sueño (788.36-0)                                |
| 40 | 7  | F | 80 | 95 | Patrón de vigilia-sueño irregular (307.45-3)                 |
| 41 | 8  | M | 75 | 90 | Trastornos afectivos (296-301)                               |
| 42 | 5  | M | 65 | 80 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                      |
| 43 | 6  | F | 55 | 50 | Patrón de vigilia-sueño irregular (307.45-3)                 |
| 44 | 8  | M | 45 | 55 | Trastornos extrínsecos del sueño no especificados (780.52-9) |

|    |    |   |    |    |  |
|----|----|---|----|----|--|
| 45 | 9  | F | 90 | 95 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                            |
| 46 | 14 | M | 75 | 80 | Terrores nocturnos (307.46-1)                                      |
| 47 | 12 | M | 80 | 90 | Somniloquia (307.47-3)   |
| 48 | 14 | M | 50 | 55 | Bruxismo del sueño (306.8)   |
| 49 | 13 | F | 55 | 55 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                            |
| 50 | 13 | M | 75 | 85 | Terrores nocturnos (307.46-1)                                      |
| 51 | 10 | F | 85 | 80 | Trastorno del sueño ligado a un factor ambiental (780.52-6)        |
| 52 | 11 | M | 80 | 95 | Terrores nocturnos (307.46-1)                                      |
| 53 | 8  | M | 75 | 80 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                            |
| 54 | 14 | F | 35 | 50 | Enuresis del sueño (788.36-0)                                      |
| 55 | 11 | F | 65 | 85 | Pesadillas (307.47-0)  |
| 56 | 12 | F | 70 | 85 | Enuresis del sueño (788.36-0)                                      |
| 57 | 11 | M | 70 | 75 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                            |
| 58 | 7  | F | 75 | 95 | Trastorno extrínseco del sueño no especificado (780.52-9)          |
| 59 | 5  | M | 35 | 50 | Terrores nocturnos (307.46-1)                                      |
| 60 | 11 | M | 25 | 55 | Hipersomnia recurrente (780.54-2)                                  |
| 61 | 7  | F | 10 | 20 | Trastorno del sueño asociado a la menstruación (780.54-3)          |
| 62 | 8  | F | 10 | 25 | Trastorno del sueño ligado a horarios demasiado rígidos (307.42-4) |
| 63 | 9  | F | 55 | 65 | Patrón de vigilia-sueño irregular (307.45-3)                       |
| 64 | 9  | M | 35 | 20 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                            |
| 65 | 11 | F | 55 | 70 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                            |
| 66 | 5  | M | 50 | 55 | Terrores nocturnos (307.46-1)                                      |
| 67 | 5  | F | 95 | 90 | Bruxismo del sueño (306.8)   |

|           |    |   |    |    |  |
|-----------|----|---|----|----|--|
| <b>68</b> | 13 | F | 50 | 65 | Pesadillas (307.47-0)  |
| <b>69</b> | 14 | F | 85 | 85 | Trastorno extrínseco del sueño no especificado (780.52-9)          |
| <b>70</b> | 11 | M | 75 | 70 | Terrores nocturnos (307.46-1)                                      |
| <b>71</b> | 13 | F | 10 | 25 | Enuresis del sueño (788.36-0)                                      |
| <b>72</b> | 8  | F | 75 | 90 | Trastorno del sueño asociado a la menstruación (780.54-3)          |
| <b>73</b> | 8  | M | 60 | 95 | Síndrome de la fase de sueño retrasada (780.55-0)                  |
| <b>74</b> | 8  | F | 55 | 50 | Enuresis del sueño (788.36-0)                                      |
| <b>75</b> | 8  | M | 70 | 85 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                            |
| <b>76</b> | 10 | M | 65 | 85 | Sonambulismo (307.46-0)  |
| <b>77</b> | 4  | F | 35 | 55 | Síndrome de la fase de sueño retrasada (780.55-0)                  |
| <b>78</b> | 5  | M | 15 | 25 | Terrores nocturnos (307.46-1)                                      |
| <b>79</b> | 7  | M | 45 | 55 | Enuresis del sueño (788.36-0)                                      |
| <b>80</b> | 10 | F | 70 | 75 | Patrón de vigilia-sueño irregular (370.45-3)                       |
| <b>81</b> | 8  | F | 30 | 25 | Sonambulismo (307.46-0)  |
| <b>82</b> | 4  | F | 85 | 95 | Insomnio psicofisiológico (370.42-0)                               |
| <b>83</b> | 5  | F | 75 | 95 | Síndrome de la fase de sueño retrasada (780.55-0)                  |
| <b>84</b> | 8  | M | 15 | 25 | Enuresis del sueño (788.36-0)                                      |
| <b>85</b> | 5  | F | 35 | 40 | Terrores nocturnos (307.46-1)                                      |
| <b>86</b> | 7  | M | 55 | 55 | Trastorno del sueño ligado a horarios demasiado rígidos (370.42-4) |
| <b>87</b> | 9  | F | 80 | 95 | Síndrome de la fase de sueño retrasada (780.55-0)                  |
| <b>88</b> | 14 | M | 25 | 20 | Trastorno extrínseco del sueño no especificado (780.52-9)          |
| <b>89</b> | 10 | M | 35 | 45 | Bruxismo del sueño (306.8)   |

|            |    |   |    |    |  |
|------------|----|---|----|----|--|
| <b>90</b>  | 13 | F | 80 | 95 | Pesadillas (307.47-0)  |
| <b>91</b>  | 10 | M | 85 | 95 | Patrón de vigilia-sueño irregular (370.45-3)                       |
| <b>92</b>  | 8  | F | 75 | 90 | Sonambulismo (307.46-0)  |
| <b>93</b>  | 9  | M | 80 | 75 | Terrores nocturnos (307.46-1)                                      |
| <b>94</b>  | 5  | F | 35 | 30 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                            |
| <b>95</b>  | 6  | M | 80 | 90 | SAHS (780.54-3)  |
| <b>96</b>  | 13 | M | 75 | 65 | Enuresis del sueño (788.36-0)                                      |
| <b>97</b>  | 14 | F | 75 | 85 | Patrón de vigilia-sueño irregular (307.45-3)                       |
| <b>98</b>  | 13 | M | 55 | 65 | Trastorno del ritmo circadiano no específico (780.55-9)            |
| <b>99</b>  | 14 | M | 70 | 75 | Trastorno del sueño ligado a un factor ambiental (780.52-6)        |
| <b>100</b> | 8  | M | 45 | 45 | Patrón de vigilia-sueño irregular (307.45-3)                       |
| <b>101</b> | 4  | F | 45 | 55 | Bruxismo del sueño (306.8)   |
| <b>102</b> | 11 | M | 65 | 70 | Trastorno extrínseco del sueño no especificado (780.52-9)          |
| <b>103</b> | 9  | F | 15 | 25 | Patrón de vigilia-sueño irregular (307.45-3)                       |
| <b>104</b> | 10 | M | 10 | 15 | Enuresis del sueño (788.36-0)                                      |
| <b>105</b> | 9  | F | 70 | 90 | Trastorno del sueño ligado a horarios demasiado rígidos (370.42-4) |
| <b>106</b> | 11 | M | 70 | 85 | Enuresis del sueño (788.36-0)                                      |
| <b>107</b> | 11 | M | 25 | 30 | SAHS (780.54-3)  |
| <b>108</b> | 12 | F | 70 | 75 | Trastorno del ritmo circadiano no específico (780.55-9)            |
| <b>109</b> | 7  | F | 35 | 55 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                            |
| <b>110</b> | 4  | M | 85 | 75 | Trastorno intrínseco del sueño no específico (780.52-9)            |
| <b>111</b> | 14 | M | 10 | 10 | Higiene inadecuada del sueño (307.41-1)                            |
| <b>112</b> | 12 | M | 25 | 20 | Pesadillas (307.47-0)  |

|     |    |   |    |    |   |
|-----|----|---|----|----|---|
| 113 | 11 | F | 55 | 65 | Somniloquia (307.47-3)                                      |
| 114 | 5  | M | 75 | 80 | Calambres nocturnos en los miembros inferiores (729.82)     |
| 115 | 9  | M | 55 | 75 | Enuresis del sueño (788.36-0)                               |
| 116 | 7  | F | 60 | 65 | Insomnio psicofisiológico (307.42-0)                        |
| 117 | 6  | M | 20 | 15 | Terrores nocturnos (307.46-1)                               |
| 118 | 6  | M | 55 | 55 | Insomnio psicofisiológico (307.42-0)                        |
| 119 | 4  | F | 15 | 30 | Enuresis del sueño (788.36-0)                               |
| 120 | 14 | F | 75 | 60 | Despertar confusional (307.46-2)                            |
| 121 | 5  | M | 70 | 70 | Trastorno del ritmo circadiano no específico (780.55-9)     |
| 122 | 12 | M | 55 | 65 | Insomnio psicofisiológico (307.42-0)                        |
| 123 | 11 | F | 75 | 65 | Trastorno del sueño ligado a un factor ambiental (780.52-6) |
| 124 | 8  | M | 70 | 95 | Trastorno intrínseco del sueño no específico (780.52-9)     |

**Notas al pie de tabla:** En la última columna se especifica el diagnóstico de trastorno del sueño de acuerdo a la clasificación ICSD-1 (entre paréntesis se incluye el código numérico asignado por la CIE-9). *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (M=masculino) (F=femenino).

#### 4.2.2. Segunda fase del proyecto: pacientes con trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad.

Para esta fase del proyecto fueron reclutados un total de 40 pacientes, 13 mujeres (32,5%) y 27 varones (67,5%), con edades comprendidas entre 7 y 15 años al inicio del estudio.

El G-AT estuvo compuesto por 27 pacientes, 17 varones (63%) y 10 mujeres (37%). La edad promedio en este caso fue de  $10 \pm 2$  años.

El G-R estuvo formado por 13 pacientes, 10 varones (77%) y 3 mujeres (23%), con edad promedio de  $12 \pm 2$  años y características sociodemográficas similares al resto de la muestra. Estos pacientes fueron identificados en las tablas con letra cursiva.

Las (Tablas 4.3 a 4.7) exponen de forma pormenorizada las características clínicas, somatométricas y analíticas de la muestra inicial considerada en su conjunto ( $n = 40$  pacientes).

##### 4.2.2.1. Características clínicas.

###### a) Antecedentes perinatales (Tabla 4.3):

La mayor parte de los sujetos nació a término con un peso adecuado a la edad gestacional. 6 pacientes (15%) nacieron prematuramente entre las semanas 32 y 36 de gestación. Excepto en 1 caso (2,50%), todos los pacientes mostraron un peso adecuado a la edad

gestacional al nacimiento. En 3 pacientes (7,50%) se corroboró el diagnóstico de asfíxia perinatal leve-moderada al nacer.

**b) Desarrollo psicomotor (Tabla 4.3):**

El desarrollo psicomotor fue adecuado a la edad corregida en la mayor parte de los pacientes, excepto en 6 de ellos (15%), de los cuales 1 (16,70%) presentó retraso en la adquisición del lenguaje, otro (16,70%) fue diagnosticado de TEA, y los restantes 4 pacientes (66,70%) recibieron el diagnóstico de retraso global del desarrollo (RGD). RGD es una entidad perteneciente a las discapacidades intelectuales, reconocida por la clasificación DSM-5<sup>729</sup> para aquellos individuos menores de 5 años cuando el nivel de gravedad clínica no puede ser correctamente evaluado durante la infancia. Se aplica a aquellos pacientes que fracasan en el alcance de los hitos del desarrollo psicomotor esperados en múltiples áreas del funcionamiento intelectual, pero que por ser demasiado jóvenes para someterse a una prueba estandarizada, requieren ser reevaluados después de un periodo de tiempo.

**c) Antecedentes de patología neurológica o relativa al neurodesarrollo (Tabla 4.3):**

En 10 pacientes (25%) fueron constatados antecedentes de patología neurológica y/o del neurodesarrollo. Dentro de la diversidad de estas enfermedades, la frecuencia de cada una fue como sigue: RGD en un 33,33% de los casos, enuresis en un 25%, dislexia en un 16,70% y TEA, trastorno específico del lenguaje (TEL) y epilepsia en un 8,33% cada uno.

**d) Antecedentes familiares (Tabla 4.4):**

En 14 pacientes (35%) se constató la presencia de antecedentes de patología neuropsiquiátrica en hermanos, padres, abuelos, primos hermanos y tíos directos. La mitad de estos pacientes (7/14) presentó antecedentes familiares de TDAH.

**e) Perfil psicométrico (Tabla 4.4):**

La puntuación típica de CI de K-BIT fue clasificada en una categoría media poblacional en 22 de los 40 pacientes (55%). 15 de ellos (37,50%) obtuvieron una puntuación media baja/baja, sin llegar a discapacidad intelectual, y los restantes 3 pacientes (7,50%) presentaron puntuaciones por encima de la media poblacional.

**f) Subtipo de TDAH (Tabla 4.4):**

Como diagnóstico final acorde con la división propuesta por el DSM-5<sup>729</sup>, 22 de los 40 pacientes (55%) fueron clasificados como un TDAH variedad inatenta, 16 (40%) como un subtipo combinado y 2 de ellos (5%) como un TDAH con presentación predominantemente hiperactiva-impulsiva.

**4.2.2.2. Características somatométricas y constantes vitales.**

**a) Características somatométricas (Tabla 4.5):**

Las cifras de peso, talla e índice de masa corporal según edad y sexo fueron traducidas en percentiles de acuerdo a las Curvas y Tablas de Crecimiento propuestas por los Estudios Longitudinal y Transversal de la Fundación Faustino Orbegozo<sup>1260</sup>. El índice de masa corporal (IMC) como indicador del estado nutricional<sup>1261</sup> fue superior al percentil 95 en 7 pacientes (17,50%).

**b) Constantes vitales (Tabla 4.5):**

Las cifras de frecuencia cardíaca fueron compatibles con la normalidad para la edad, y los percentiles de tensión arterial sistólica y diastólica según sexo y edad fueron inferiores al percentil 90<sup>1262</sup>.

#### 4.2.2.3. Información analítica básica.

Se solicitó una bioquímica completa con exploración de las funciones glomerular, hepática y tiroidea y perfiles proteico, lipídico y férrico, así como un hemograma con cifras de series roja, blanca, plaquetaria y velocidad de sedimentación glomerular. En las (Tablas 4.6 y 4.7) representamos los parámetros más significativos de los estudios de bioquímica y hemograma. En 12 pacientes (30 %) se observaron cifras límite (entre los percentiles 75-95) de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y/o cifras de triglicéridos superiores al percentil 95 para la edad<sup>1263</sup>, haciendo en cada caso educación sanitaria y nutricional sobre hábitos y estilos de vida saludables.

#### 4.3. Aspectos éticos y legales.

Todas las consideraciones y procedimientos concernientes al estudio, incluida la información proporcionada al paciente y a los padres (y/o responsables legales del menor) acerca de las características del proyecto, se acogieron a las normativas dictadas por los organismos responsables de la investigación en el niño. Se respetaron las recomendaciones dictadas por:

- La 18ª Asamblea Médica Mundial (AMM) sobre los *principios éticos para la investigación médica en seres humanos* celebrada en Helsinki (Finlandia) en junio de 1964, y enmendada por:

- La Declaración de la AMM sobre salud infantil adoptada en la 39ª Asamblea celebrada en Madrid en octubre de 1987.

- La Declaración de Ottawa de la AMM sobre el derecho del niño a la atención médica, según el acuerdo adoptado en la 50ª Asamblea General de la AMM celebrada en Ottawa (Canadá) en octubre de 1998.

**Tabla 4.3.** Características clínicas de los grupos G-AT y G-R. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Caso Nº | Edad (años) | Sexo (M/F) | Antecedentes Perinatales          | Desarrollo Psicomotor      | Enfermedades Previas |
|---------|-------------|------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------|
| 1       | 10          | M          | RNPT 36 SEG, PAEG<br>EMH grado II | Acorde a su edad corregida | Varicela             |
| 2       | 8           | F          | RNT, PAEG                         | Acorde a su edad           | Estrabismo           |
| 3       | 8           | F          | RNT, PAEG                         | Acorde a su edad           | Sin interés          |
| 4       | 11          | F          | RNPT 32 SEG, PAEG<br>Gemelar      | Acorde a su edad corregida | Varicela             |
| 5       | 11          | F          | RNPT 32 SEG, PAEG<br>Gemelar      | Acorde a su edad corregida | Varicela             |
| 6       | 14          | M          | RNT, PAEG                         | Acorde a su edad           | Varicela             |
| 7       | 14          | M          | RNT, PAEG                         | Acorde a su edad           | Asma                 |
| 8       | 10          | M          | RNPT 33 SEG, PAEG                 | RGD                        | RGD                  |
| 9       | 8           | F          | RNT, PAEG                         | Acorde a su edad           | Gripe A              |

|           |    |   |  |                            |   |
|-----------|----|---|--|----------------------------|---|
| <b>10</b> | 15 | M | RNT, PAEG  | Acorde a su edad           | Alergia estacional  |
| <b>11</b> | 15 | M | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>Acorde a su edad</i>    | <i>Sin interés</i>  |
| <b>12</b> | 8  | M | SAM, asfixia perinatal                             | RGD                        | RGD (F78)*  |
| <b>13</b> | 7  | M | RNPT33 SEG, PAEG                                   | Acorde a su edad corregida | Sin interés   |
| <b>14</b> | 12 | M | RNT, PAEG  | Acorde a su edad           | Estrabismo  |
| <b>15</b> | 11 | M | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>Acorde a su edad</i>    | <i>Sin interés</i>  |
| <b>16</b> | 11 | M | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>Acorde a su edad</i>    | <i>Asma</i>   |
| <b>17</b> | 8  | M | RNT, PAEG  | Acorde a su edad           | Sin interés   |
| <b>18</b> | 7  | M | RNT, PAEG  | Acorde a su edad           | Sin interés   |
| <b>19</b> | 10 | F | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>Acorde a su edad</i>    | <i>Sin interés</i>  |
| <b>20</b> | 13 | M | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>TEA</i>                 | <i>TEA (F84.5)*</i>   |
| <b>21</b> | 13 | M | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>Acorde a su edad</i>    | <i>Sin interés</i>  |
| <b>22</b> | 9  | M | RNT, PAEG  | Acorde a su edad           | Artritis séptica  |
| <b>23</b> | 14 | M | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>Acorde a su edad</i>    | <i>Alergia estacional</i>   |
| <b>24</b> | 11 | M | <i>RNT, PAEG</i><br><i>SAM y asfixia perinatal</i> | <i>RGD</i>                 | <i>RGD (F78)* y enuresis primaria nocturna monosintomática (F98)*</i> |
| <b>25</b> | 9  | M | RNT, PAEG<br>Asfixia perinatal leve                | Acorde a su edad           | Asma  |
| <b>26</b> | 14 | M | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>Acorde a su edad</i>    | <i>Neumonía</i>   |
| <b>27</b> | 11 | M | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>Acorde a su edad</i>    | <i>Enuresis primaria nocturna monosintomática (F98)*</i>              |
| <b>28</b> | 8  | M | RNT, PAEG  | RGD                        | RGD (F78)*  |
| <b>29</b> | 9  | F | RNT, PAEG  | Acorde a su edad           | Dislexia (F81)*   |
| <b>30</b> | 13 | F | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>Acorde a su edad</i>    | <i>Dermatitis atópica</i>   |
| <b>31</b> | 11 | M | RNT, PAEG  | Acorde a su edad           | Sin interés   |
| <b>32</b> | 13 | M | <i>RNT, PAEG</i>                                   | <i>Acorde a su edad</i>    | <i>ITU</i>  |



|    |    |   |                   |                                       |   |
|----|----|---|-------------------|---------------------------------------|---|
| 33 | 8  | F | RNT, PEG          | Acorde a su edad                      | Talla baja. Dislexia (F81)*                                     |
| 34 | 9  | F | RNT, PAEG         | Acorde a su edad                      | Sin interés   |
| 35 | 9  | M | RNT, PAEG         | Acorde a su edad                      | Sin interés   |
| 36 | 11 | F | RNT, PAEG         | Acorde a su edad                      | Estrabismo  |
| 37 | 8  | M | RNT, PAEG         | Acorde a su edad                      | Astigmatismo  |
| 38 | 9  | F | RNPT 34 SEG, PAEG | Retraso en el desarrollo del lenguaje | TEL (F80.2)*. Miopía Enuresis secundaria monosintomática (F98)* |
| 39 | 10 | M | RNT, PAEG         | Acorde a su edad                      | Sin interés   |
| 40 | 8  | F | RNT, PAEG         | Acorde a su edad                      | Epilepsia de ausencias (G40.3)*                                 |

**Notas al pie de tabla:** \*Se incluyen los diagnósticos de los trastornos neurológicos en base a la clasificación establecida por la DSM-5, entre paréntesis la nomenclatura acorde con la clasificación establecida por la CIE-10. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (M=masculino) (F=femenino) (RNPT=recién nacido pretérmino) (SEG=semanas de edad gestacional) (PAEG=peso adecuado a la edad gestacional) (EMH=enfermedad de membrana hialina) (RNT=recién nacido a término) (SAM=síndrome de aspiración meconial) (PEG=pequeño para la edad gestacional) (RGD=retraso global del desarrollo) (TEA=trastorno del espectro autista) (ITU= infección del tracto urinario) (TEL=trastorno específico del lenguaje).

**Tabla 4.4.** Antecedentes familiares, resultado psicométrico y subtipo de TDAH de los grupos G-AT y G-R. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Caso Nº | Antecedentes familiares  | Puntuación típica de CI de    |                        |
|---------|--------------------------|-------------------------------|------------------------|
|         |                          | K-BIT (categoría descriptiva) | Diagnóstico final      |
| 1       | Sin interés              | 80 (medio bajo)               | TDAH-I (F90.0)*        |
| 2       | Sin interés              | 89 (medio bajo)               | TDAH-I (F90.0)*        |
| 3       | Hermano TDAH             | 107 (medio)                   | TDAH-C (F90.2)*        |
| 4       | Hermana TDAH             | 105 (medio)                   | TDAH-I (F90.0)*        |
| 5       | Hermana TDAH             | 104 (medio)                   | TDAH-I (F90.0)*        |
| 6       | Sin interés              | 106 (medio)                   | TDAH-I (F90.0)*        |
| 7       | Sin interés              | 85 (medio bajo)               | TDAH-I (F90.0)*        |
| 8       | Sin interés              | 83 (medio bajo)               | TDAH-I (F90.0)*        |
| 9       | Hermano epiléptico       | 82 (medio bajo)               | TDAH-C (F90.2)*        |
| 10      | Sin interés              | 102 (medio)                   | TDAH-I (F90.0)*        |
| 11      | <i>Sin interés</i>       | <i>99 (medio)</i>             | <i>TDAH-C (F90.2)*</i> |
| 12      | Sin interés              | 77 (bajo)                     | TDAH-I (F90.0)*        |
| 13      | Primos hermanos con TDAH | 115 (medio alto)              | TDAH-C (F90.2)*        |
| 14      | Sin interés              | 80 (medio bajo)               | TDAH-I (F90.0)*        |
| 15      | <i>Sin interés</i>       | <i>100 (medio)</i>            | <i>TDAH-I (F90.0)*</i> |
| 16      | <i>Sin interés</i>       | <i>106 (medio)</i>            | <i>TDAH-C (F90.2)*</i> |
| 17      | Abuelo materno TB        | 99 (medio)                    | TDAH-C (F90.2)*        |
| 18      | Abuelo materno EZ        | 104 (medio)                   | TDAH-C (F90.2)*        |

|    |   |                  |                  |
|----|---|------------------|------------------|
| 19 | Madre trastorno depresivo.<br>Primas hermanas TDAH.     | 80 (medio bajo)  | TDAH-I (F90.0)*  |
| 20 | Sin interés   | 122 (alto)       | TDAH-I (F90.0)*  |
| 21 | Abuelo paterno TB                                       | 97 (medio)       | TDAH-I (F90.0)*  |
| 22 | Sin interés   | 81 (medio bajo)  | TDAH-C (F90.2)*  |
| 23 | Primos hermanos TDAH                                    | 105 (medio)      | TDAH-I (F90.0)*  |
| 24 | Sin interés   | 82 (medio bajo)  | TDAH-I (F90.0)*  |
| 25 | Sin interés   | 117 (medio alto) | TDAH-C (F90.2)*  |
| 26 | Sin interés   | 100 (medio)      | TDAH-I (F90.0)*  |
| 27 | Sin interés   | 77 (bajo)        | TDAH-HI (F90.0)* |
| 28 | Sin interés   | 75 (bajo)        | TDAH-I (F90.0)*  |
| 29 | Primo hermano TDAH                                      | 104 (medio)      | TDAH-I (F90.0)*  |
| 30 | Sin interés   | 81 (medio bajo)  | TDAH-I (F90.0)*  |
| 31 | Sin interés   | 83 (medio bajo)  | TDAH-C (F90.2)*  |
| 32 | Madre trastorno depresivo                               | 108 (medio)      | TDAH-C (F90.2)*  |
| 33 | Sin interés   | 104 (medio)      | TDAH-C (F90.2)*  |
| 34 | Sin interés   | 106 (medio)      | TDAH-C (F90.2)*  |
| 35 | Sin interés   | 102 (medio)      | TDAH-C (F90.2)*  |
| 36 | Sin interés   | 108 (medio)      | TDAH-C (F90.2)*  |
| 37 | Sin interés   | 100 (medio)      | TDAH-C (F90.2)*  |
| 38 | Madre epiléptica<br>Tía materna TB<br>Abuela paterna EZ | 96 (medio)       | TDAH-I (F90.0)*  |
| 39 | Sin interés   | 106 (medio)      | TDAH-HI (F90.0)* |
| 40 | Abuelo materno epiléptico<br>Abuelo paterno EZ          | 86 (medio bajo)  | TDAH-I (F90.0)*  |

**Notas al pie de tabla:** \*Se incluyen los diagnósticos de los trastornos neurológicos en base a la clasificación establecida por la DSM-5, entre paréntesis la nomenclatura acorde con la clasificación establecida por la CIE-10. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (TB=trastorno bipolar) (TDAH-I=subtipo de predominio inatento) (EZ=esquizofrenia) (TDAH-C=subtipo de presentación combinada) (TDAH-HI=subtipo de predominio hiperactivo-impulsivo).

**Tabla 4.5.** Datos somatométricos y constantes vitales de los grupos G-AT y G-R. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Caso Nº | Peso (percentil) | Talla (percentil) | IMC (percentil) | TAS/TAD (percentil) | FC (lpm) |
|---------|------------------|-------------------|-----------------|---------------------|----------|
| 1       | >p99             | p98               | >p99            | p84/p50             | 77       |
| 2       | p11              | p42               | p6              | p28/p46             | 70       |
| 3       | p99              | p69               | >p99            | p88/p66             | 88       |
| 4       | p82              | p97               | p48             | p80/p54             | 97       |
| 5       | p99              | >p99              | p77             | p69/p40             | 85       |
| 6       | p66              | p63               | p62             | p40/p51             | 72       |
| 7       | p34              | p46               | p32             | p64/p38             | 73       |
| 8       | p34              | p51               | p29             | p79/p56             | 73       |
| 9       | p26              | p91               | p8              | p88/p71             | 88       |
| 10      | p2               | p4                | p4              | p42/p44             | 78       |
| 11      | p34              | p88               | p10             | p34/p37             | 66       |
| 12      | p99              | p68               | >p99            | p58/p34             | 68       |

|    |            |            |                |                |     |
|----|------------|------------|----------------|----------------|-----|
| 13 | p5         | p40        | p3             | p43/p20        | 88  |
| 14 | p60        | p61        | p58            | p69/p31        | 78  |
| 15 | <i>p98</i> | <i>p57</i> | <b>&gt;p99</b> | <i>p79/p65</i> | 81  |
| 16 | <i>p94</i> | <i>p84</i> | <i>p91</i>     | <i>p72/p46</i> | 84  |
| 17 | >p99       | p99        | <b>&gt;p99</b> | p50/p54        | 78  |
| 18 | p21        | p46        | p15            | p87/p66        | 85  |
| 19 | <i>p44</i> | <i>p72</i> | <i>p30</i>     | <i>p85/p56</i> | 105 |
| 20 | <i>p89</i> | <i>p75</i> | <i>p86</i>     | <i>p45/p53</i> | 62  |
| 21 | <i>p48</i> | <i>p61</i> | <i>p41</i>     | <i>p76/p49</i> | 66  |
| 22 | p22        | p25        | p29            | p44/p36        | 65  |
| 23 | <i>p27</i> | <i>p24</i> | <i>p39</i>     | <i>p76/p59</i> | 70  |
| 24 | <i>p11</i> | <i>p8</i>  | <i>p15</i>     | <i>p51/p38</i> | 85  |
| 25 | p50        | p53        | p50            | p51/p45        | 80  |
| 26 | >p99       | <i>p44</i> | <b>&gt;p99</b> | <i>p71/p46</i> | 84  |
| 27 | <i>p35</i> | <i>p93</i> | <i>p11</i>     | <i>p78/p54</i> | 83  |
| 28 | p42        | p36        | p48            | p76/p52        | 65  |
| 29 | p55        | p50        | p60            | p55/p40        | 91  |
| 30 | <i>p28</i> | <i>p26</i> | <i>p39</i>     | <i>p81/p60</i> | 96  |
| 31 | p27        | p17        | p41            | p58/p45        | 100 |
| 32 | <i>p68</i> | <i>p86</i> | <i>p41</i>     | <i>p74/p59</i> | 68  |
| 33 | <i>p20</i> | <i>p9</i>  | <i>p40</i>     | <i>p57/p43</i> | 100 |
| 34 | p35        | p96        | p6             | p79/p73        | 101 |
| 35 | p68        | p98        | p23            | p74/p70        | 69  |
| 36 | >p99       | p88        | <b>&gt;p99</b> | p75/p54        | 84  |
| 37 | p8         | p11        | p12            | p54/p29        | 78  |
| 38 | p33        | p83        | p14            | p81/p61        | 80  |
| 39 | p23        | p17        | p34            | p71/p57        | 82  |
| 40 | p55        | p45        | p62            | p41/p39        | 84  |

**Notas al pie de tabla:** Señalados en negrita los percentiles de índice de masa corporal superiores al percentil 95. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (IMC=índice de masa corporal) (TAS=tensión arterial sistólica) (TAD=tensión arterial diastólica) (FC=frecuencia cardíaca) (lpm=latidos por minuto) (p=percentil).

**Tabla 4.6.** Principales parámetros bioquímicos de los grupos G-AT y G-R. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Caso Nº | Col-T (mg/dl) | Col-LDL (mg/dl) | Col-HDL (mg/dl) | TG (mg/dl) | Hierro (mg/dl) | Ferritina (ng/ml) | TSH (mU/ml) | FT4 (mU/ml) |
|---------|---------------|-----------------|-----------------|------------|----------------|-------------------|-------------|-------------|
| 1       | 86            | 33              | 37              | 42         | 130,50         | 55,0              | 2,20        | 1,00        |
| 2       | 139           | 62              | 69              | 41         | 120,50         | 44,38             | 2,70        | 1,30        |
| 3       | <b>174</b>    | 94              | 69              | 56         | 118            | 43,20             | 2,30        | 1,40        |
| 4       | 168           | 106             | 54              | 64         | 121            | 45,76             | 2,33        | 1,50        |
| 5       | 163           | 92              | 57              | 69         | 103            | 28,39             | 2,32        | 1,40        |
| 6       | <b>177</b>    | 101             | 68              | 42         | 41             | 22                | 2,33        | 1,55        |
| 7       | 155           | 65              | 79              | 57         | 83             | 25                | 2,40        | 1,50        |
| 8       | 167           | 93              | 65              | 46         | 125            | 66                | 2,32        | 1,11        |
| 9       | 143           | 80              | 53              | 48         | 94             | 25,71             | 2,40        | 1,33        |
| 10      | <b>181</b>    | 90              | 84              | 33         | 103            | 35,52             | 2,32        | 1,10        |
| 11      | <i>157</i>    | <i>85</i>       | <i>65</i>       | <i>33</i>  | <i>109</i>     | <i>54,19</i>      | <i>2,34</i> | <i>1,47</i> |
| 12      | <b>172</b>    | <b>115</b>      | 42              | 75         | 120            | 33,25             | 2,40        | 1,46        |

|    |            |            |           |            |            |              |             |             |
|----|------------|------------|-----------|------------|------------|--------------|-------------|-------------|
| 13 | 147        | 84         | 53        | 50         | 142        | 30           | 3,30        | 1,50        |
| 14 | 139        | 78         | 54        | 37         | 39         | 25           | 2,36        | 1,05        |
| 15 | <b>176</b> | <i>104</i> | <i>57</i> | <i>73</i>  | <i>124</i> | <i>45,60</i> | <i>2,43</i> | <i>1,30</i> |
| 16 | <b>181</b> | 93         | 80        | 42         | 111        | 48,32        | 3,50        | 1,50        |
| 17 | <b>187</b> | <b>120</b> | 41        | 56         | 95         | 41,38        | 3,70        | 1,15        |
| 18 | 128        | 48         | 52        | <b>139</b> | 116        | 29,02        | 3           | 1,31        |
| 19 | 137        | 81         | 46        | 51         | 104        | 50,39        | 2,30        | 1,40        |
| 20 | 126        | 62         | 49        | 73         | 67         | 38,74        | 2,32        | 1,09        |
| 21 | 134        | 47         | 80        | 34         | 105        | 35,08        | 2,96        | 1,20        |
| 22 | 154        | 81         | 63        | 48         | 60         | 36,36        | 2,23        | 1,09        |
| 23 | 138        | 63         | 62        | 63         | 99         | 24,56        | 2,98        | 1,25        |
| 24 | 158        | 57         | 92        | 43         | 84         | 38,49        | 2,54        | 1,20        |
| 25 | <b>185</b> | <b>119</b> | 55        | 99         | 58         | 40,40        | 3,88        | 1,25        |
| 26 | <b>174</b> | 101        | 55        | 91         | 57         | 42           | 3,70        | 1,39        |
| 27 | 169        | 81         | 76        | 62         | 108        | 65,71        | 2,66        | 1,31        |
| 28 | 151        | 75         | 64        | 62         | 67         | 32           | 3,37        | 1,26        |
| 29 | 154        | 76         | 66        | 62         | 43         | 22,45        | 3,98        | 1,36        |
| 30 | 122        | 55         | 54        | 63         | 180        | 62,64        | 2,96        | 1,54        |
| 31 | 160        | 72         | 83        | 27         | 55         | 58           | 2,19        | 1,23        |
| 32 | 128        | 68         | 50        | 49         | 52         | 31,23        | 2,25        | 1,01        |
| 33 | <b>172</b> | 65         | 55        | 43         | 136        | 34,4         | 1,51        | 0,81        |
| 34 | 132        | 58         | 58        | 81         | 108        | 32,60        | 1,40        | 0,91        |
| 35 | 159        | 77         | 72        | 49         | 96         | 34           | 1,15        | 0,83        |
| 36 | <b>173</b> | 88         | 51        | <b>131</b> | 42         | 44,30        | 2           | 0,57        |
| 37 | 156        | 102        | 71        | 70         | 96         | 68           | 1,81        | 1,02        |
| 38 | 161        | 90         | 58        | 61         | 133        | 29           | 1,54        | 1,03        |
| 39 | 154        | 82         | 58        | 70         | 60         | 41,70        | 3,15        | 1,01        |
| 40 | 160        | 104        | 55        | 55         | 100        | 20,20        | 2,99        | 1,08        |

**Notas al pie de tabla:** Señalados en negrita las cifras límite de colesterol total y/o colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, así como las cifras de triglicéridos superiores al percentil 95 para la edad. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (Col-T=colesterol total) (Col-LDL=colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) (Col-HDL=colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad) (TG=triglicéridos) (TSH=hormona estimulante de tiroides) (FT4=tiroxina libre) (mg/dl=miligramos por decilitro) (ng/ml=nanogramos por mililitro) (mU/ml=miliunidades por mililitro).

**Tabla 4.7.** Principales parámetros de hemograma de los grupos G-AT y G-R. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Caso<br>Nº | Hb<br>(g/dl) | Hto<br>(%) | VCM<br>(fl) |
|------------|--------------|------------|-------------|
| 1          | 13,50        | 36,50      | 81,10       |
| 2          | 14,90        | 45         | 89          |
| 3          | 13,40        | 42,70      | 84          |
| 4          | 14,30        | 44         | 86,60       |
| 5          | 14,60        | 44         | 88          |
| 6          | 12,40        | 38,70      | 79,50       |
| 7          | 13,80        | 40,30      | 75,60       |
| 8          | 15,40        | 45         | 80,70       |
| 9          | 13,10        | 39,70      | 80,90       |
| 10         | 14,70        | 44,50      | 80,20       |

|           |       |       |       |
|-----------|-------|-------|-------|
| <b>11</b> | 15,10 | 45    | 87,70 |
| <b>12</b> | 13,80 | 41,10 | 84,30 |
| <b>13</b> | 13,30 | 40,10 | 78,40 |
| <b>14</b> | 13,70 | 41    | 75    |
| <b>15</b> | 14,50 | 43,30 | 80,40 |
| <b>16</b> | 13,80 | 41,50 | 78,40 |
| <b>17</b> | 13,70 | 40,10 | 78    |
| <b>18</b> | 13,80 | 40    | 81,70 |
| <b>19</b> | 14,60 | 43,60 | 85,50 |
| <b>20</b> | 12,70 | 39    | 83,30 |
| <b>21</b> | 14,60 | 43    | 82,50 |
| <b>22</b> | 13,30 | 39,60 | 82    |
| <b>23</b> | 14,80 | 43,40 | 76,20 |
| <b>24</b> | 13,60 | 40,20 | 82    |
| <b>25</b> | 13,90 | 40,80 | 75,30 |
| <b>26</b> | 14,80 | 43,40 | 87    |
| <b>27</b> | 14,50 | 42,80 | 80    |
| <b>28</b> | 13,40 | 37,80 | 80,50 |
| <b>29</b> | 12,50 | 36,40 | 78,20 |
| <b>30</b> | 14,50 | 42,60 | 89    |
| <b>31</b> | 12,20 | 34,80 | 79,40 |
| <b>32</b> | 15    | 44    | 81,30 |
| <b>33</b> | 13,30 | 38    | 83,10 |
| <b>34</b> | 13,80 | 39,10 | 77,30 |
| <b>35</b> | 14    | 43    | 80,70 |
| <b>36</b> | 15,40 | 45,30 | 80,40 |
| <b>37</b> | 13,50 | 40    | 78,40 |
| <b>38</b> | 14    | 40    | 75,60 |
| <b>39</b> | 13,60 | 37,60 | 80    |
| <b>40</b> | 13,20 | 41,40 | 80,70 |

**Notas al pie de tabla:** *Identificación de las abreviaturas empleadas:*  
(Hb=hemoglobina) (g/dl=gramos por decilitro) (Hto=hematocrito)  
(=%=porcentaje) (VCM=volumen corpuscular medio) (fl=femtolitros)





## CAPÍTULO 5. MÉTODOS

En base a la justificación y objetivos de este proyecto y dadas las características de los pacientes que son derivados al medio hospitalario, decidimos emplear los criterios y procedimientos que a continuación describimos como elementos metodológicos de nuestra investigación.

### 5.1. Método clínico.

Como hemos mencionado en el apartado anterior, previamente a la inclusión de los pacientes en el estudio, realizamos una historia clínica y una exploración física completas. La anamnesis recogía la información suministrada por el propio paciente, los padres y/o tutores legales y el personal docente, además de las pruebas y documentos aportados por el gabinete psicopedagógico escolar. Éstos constituyeron los primeros pasos para obtener datos positivos para un posible TDAH y, al mismo tiempo, descartar otros problemas clínicos incluidos en el diagnóstico diferencial de la sintomatología presentada.

En la exploración clínica fueron incluidas de forma sistemática y en las mismas condiciones, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica, de acuerdo a la sistemática clínica que se ha de seguir en todo paciente diagnosticado de TDAH bajo tratamiento farmacológico, como indica la Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud<sup>736</sup>.

### 5.2. Método antropométrico y nutricional.

Como es preceptivo en la práctica clínica y más aún en este tipo de pacientes, se realizaron mediciones y valoraciones de los parámetros somatométricos de primer orden: peso (kg), talla (cm) y la relación entre ambos o índice de masa corporal (IMC) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (**Figura 5.1**), que utilizamos como indicador del estado nutricional de los pacientes y es actualmente considerado como el mejor parámetro para evaluar el sobrepeso y la obesidad en el niño<sup>1264</sup>.

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / [\text{talla (m)}]^2$$

**Figura 5.1.** Fórmula del índice de masa corporal (IMC) o de Quetelet.

### 5.3. Estudio de los compartimentos corporales.

El estudio de la composición corporal se llevó a cabo por medio de impedanciometría bioeléctrica. Es un método de estudio de los compartimentos corporales basado en la oposición o impedancia al flujo de la corriente eléctrica a través de los tejidos corporales<sup>1265</sup>. Esta impedancia es baja en el tejido magro, donde se encuentran los líquidos intracelulares y los electrolitos, y elevada en el tejido graso, por lo que es proporcional al agua corporal total<sup>1266-1268</sup>.

Mediante el empleo de una báscula de la marca certificada Tanita® (Japón), que incorpora un monitor de impedancia bioeléctrica y permite analizar la composición corporal al mismo tiempo que pesamos al paciente, obtuvimos los datos cuantitativos de masa magra (kg), masa grasa (kg) y agua corporal total (kg) de cada uno de nuestros pacientes. Estos datos fueron comparados con los valores de referencia según sexo y edad publicados en población pediátrica española por Casanova-Román et al.<sup>1265</sup> en 2004.

### 5.4. Escalas de evaluación neuropsicológica.

**5.4.1. Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT)**, descrito ya en el apartado anterior.



#### 5.4.2. Cuestionario NICHQ Vanderbilt en sus versiones para padres y maestros.

Permite el cribado de TDAH en la valoración inicial, así como la evaluación durante el seguimiento. Puesto que aparte de subescalas de inatención e hiperactividad dispone de aquellas con síntomas relativos a TC, opositorista-desafiante (TOD) y ansiedad/depresión, permite el despistaje de otras comorbilidades asociadas<sup>758</sup>. Se aplica a pacientes entre 6 y 12 años y está validado en la población española<sup>758</sup>. Dispone de una versión para padres y otra para profesores.

##### 5.4.2.1. Cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para padres.

La versión para padres<sup>747</sup> (**Anexo 5.1A**) se divide en dos secciones principales: *síntomas* y *rendimiento/comportamiento*. La primera (*síntomas*) identifica la frecuencia de ocurrencia, y en ella el padre/madre o tutor legal debe señalar sólo uno de los cuatro números de la escala de frecuencia para cada una de las afirmaciones (siendo 0: nunca, 1: poco, 2: bastante y 3: mucho). La segunda sección (*rendimiento/comportamiento*) indica el nivel de alteración funcional, y en ella ha de señalarse un único número de los cinco que se proponen (1: excelente, 2: bueno, 3: normal, 4: con algunas dificultades, 5: con muchas dificultades)<sup>1269</sup>.

Para su corrección, hemos de sumar aquellas preguntas marcadas como 2 ó 3 para las cuestiones 1 a 9, 10 a 18, 19 a 26, 27 a 40 y 41 a 47, además de considerar el número de preguntas señaladas como 4 ó 5 para el intervalo 48 a 55<sup>1269</sup>.

Su interpretación es la siguiente:

- Se considera un subtipo de *TDAH de predominio inatento* cuando, al menos, 6 de las preguntas 1 a 9 son marcadas como 2 ó 3. Requiere, como mínimo, que una de las cuestiones 48 a 55 puntúe como 4 ó 5<sup>1269</sup>.
- Se considera un subtipo de *TDAH de predominio hiperactivo/impulsivo* cuando un mínimo de 6 de las preguntas 10 a 18 puntúa como 2 ó 3. Al igual que en el caso anterior, requiere al menos una de las cuestiones 48 a 55 marcada como 4 ó 5<sup>1269</sup>.
- Consideramos un subtipo de *TDAH de presentación combinada* si contamos como mínimo 6 preguntas marcadas como 2 ó 3 para el intervalo 1 a 9, y al menos otras 6 puntuadas como 2 ó 3 para las cuestiones 10 a 18, siempre que al menos 1 de las preguntas 48 a 55 puntúe como 4 ó 5<sup>1269</sup>.
- El despistaje de *trastorno opositorista-desafiante* (TOD) requiere 3 o más preguntas puntuadas como 2 ó 3 en el intervalo 19 a 26, además del criterio ya mencionado sobre las preguntas 48 a 55.
- El cribado de *trastorno de conducta* (TC) debe cumplir el criterio de 3 o más preguntas marcadas como 2 ó 3 en el intervalo 27 a 40, además de una pregunta puntuada como 4 ó 5 en las cuestiones 48 a 55.
- El despistaje de síntomas emocionales (*ansiedad/depresión*) requiere la presencia de 3 o más cuestiones marcadas como 2 ó 3 en las preguntas 41 a 47, además del criterio mencionado para las preguntas 48 a 55.

##### 5.4.2.2. Cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para maestros.

Además de las secciones de *síntomas* y *rendimiento/comportamiento*, la versión para maestros<sup>748</sup> (**Anexo 5.1B**) añade la sección de *conducta escolar*, también con cinco posibles puntuaciones (1: excelente, 2: bueno, 3: normal, 4: con algunas dificultades, 5: con muchas dificultades).

Su corrección e interpretación son similares a la versión para padres, aunque en este caso disponemos de un menor número de ítems. Hemos de sumar las puntuaciones 2 ó 3 para las preguntas 1 a 9, 10 a 18, 19 a 28 y 29 a 35, y las preguntas marcadas como 4 ó 5 para las cuestiones 36 a 43<sup>1269</sup>.

Su interpretación es como sigue:

- Consideramos un subtipo de *TDAH de predominio inatento* cuando 6 o más de las preguntas 1 a 9 son puntuadas como 2 ó 3, y al menos 1 de las cuestiones 36 a 43 es marcada como 4 ó 5<sup>1269</sup>.
- El subtipo de *TDAH de predominio hiperactivo/impulsivo* requiere una puntuación de 2 ó 3 en un mínimo de 6 de las cuestiones 10 a 18, y el mismo criterio 4 ó 5 para las preguntas 36 a 43<sup>1269</sup>.
- Si ambos criterios anteriores se cumplen, calificaríamos al paciente como un subtipo de *TDAH de presentación combinada*<sup>1269</sup>.
- El despistaje de *TC/TOD* requiere que 3 o más de los ítems 19 a 28 sea puntuado como 2 ó 3, y al menos 1 de los ítems 36 a 43 puntuado como 4 ó 5.
- El despistaje de síntomas de *ansiedad/depresión* exige un mínimo de 3 de los ítems 29 a 35 marcado como 2 ó 3, y al menos 1 de las cuestiones 36 a 43 puntuada como 4 ó 5.

#### 5.4.3. Evaluación de las funciones ejecutivas.

La prueba utilizada es el *Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF)*<sup>1257</sup>, el cuestionario de conducta más conocido para la valoración ecológica de las funciones ejecutivas<sup>1270</sup>. Contiene un listado de conductas aplicable a niños entre 5 y 18 años, en la que el padre o profesor (según la versión) debe señalar la frecuencia con la que aparece el comportamiento. Nosotros utilizamos la *versión para padres (Anexo 5.2)*, que consta de 73 ítems agrupados en 8 escalas clínicas que miden distintos aspectos del funcionamiento ejecutivo:

- *Control inhibitorio*: agrupa 10 ítems, y valora la capacidad para frenar un impulso e inhibir la propia conducta en el momento oportuno<sup>1257</sup>.
- *Flexibilidad*: también incluye 10 ítems y evalúa la tolerancia a los cambios, la flexibilidad para resolver problemas y modificar el foco atencional cuando se requiera<sup>1257</sup>.
- *Control emocional*: agrupa 9 ítems, y hace referencia a la capacidad del paciente para modular sus respuestas emocionales<sup>1257</sup>.
- *Iniciativa*: incluye 7 ítems, y se refleja en el comienzo de nuevas tareas o actividades y en la generación de ideas, respuestas o estrategias de resolución de problemas<sup>1257</sup>.
- *Memoria de trabajo*: compuesta por 10 ítems, consiste en la capacidad para mantener la información en la mente durante un breve periodo de tiempo a fin de completar una tarea, registrar y almacenar información o generar objetivos<sup>1257</sup>.
- *Planificación*: incluye 10 ítems y evalúa la habilidad para ordenar la información, identificar las ideas principales en las tareas de aprendizaje y comunicar tal información por vía oral o escrita. Implica el planteamiento de un objetivo y la elección de la mejor vía para alcanzarlo a través de pasos secuenciados<sup>1257</sup>.
- *Organización de materiales*: consta de 7 ítems, y valora la forma en que los niños organizan y ordenan su mundo y sus pertenencias<sup>1257</sup>.
- *Monitorización*: incluye 10 ítems e implica los hábitos de comprobación, repaso del trabajo y valoración de los efectos causados por la propia conducta en los demás<sup>1257</sup>.

Cada ítem tiene tres opciones de respuesta en función de la asiduidad con la que se desarrolle la conducta: N (nunca), A (a veces) y F (frecuentemente), equivalentes a 1, 2 y 3 puntos, respectivamente. A estas 8 escalas se añaden 13 ítems adicionales (total de 86 ítems) que no contribuyen a la puntuación. Por un lado, la suma de las puntuaciones obtenidas en los ítems correspondientes a las escalas *control inhibitorio*, *flexibilidad* y *control emocional* constituye el *Índice de Regulación Comportamental (BRI)*, indicador de la capacidad del paciente para cambiar su estado afectivo y modular las emociones y la conducta mediante un apropiado autocontrol<sup>1270</sup>. Por otro lado, el *Índice de Metacognición (MI)* se obtiene a través de las puntuaciones de las restantes escalas de *iniciativa*, *memoria de trabajo*, *planificación*, *organización de materiales* y *monitorización*. Refleja la capacidad para iniciar, planificar,

organizar y mantener en la memoria operativa una solución de problemas orientados al futuro, es decir, la habilidad para solucionar problemas de forma activa según una variedad de contextos<sup>1270</sup>. Aparte de los índices BRI y MI, existe otro llamado **Composición Ejecutiva Global (GEC)**, una puntuación resumen que aúna las ocho escalas individuales del *BRIEF*. De modo previo a la valoración de las puntuaciones, hemos de examinar las dos escalas de validez del *BRIEF*: *inconsistencia* y *negatividad*. La primera indica la coherencia existente en las respuestas dadas por los padres y la semejanza con la que contestan ítems parecidos, en comparación con las respuestas dadas por el grupo normativo. La segunda analiza el grado en el que el informador responde de forma inusualmente negativa a unos ítems seleccionados del *BRIEF*, en relación a la muestra de referencia<sup>1270</sup>.

Las puntuaciones directas se traducen en *T-scores* y puntuaciones centiles. Los *T-scores* constituyen una transformación lineal de las puntuaciones directas, con una media de 50 y una desviación estándar de 10, y permiten comparar las puntuaciones obtenidas en una muestra clínica con las correspondientes a la población normativa de igual sexo y edad<sup>1257</sup>. Un *T-score* superior a 65 se considera elevado con respecto a la población de referencia<sup>1257</sup>. La aplicación de la escala *BRIEF* a la población clínica española muestra la presencia de una misma estructura interna de las puntuaciones, una aceptable consistencia interna y una correlación estadísticamente significativa con los componentes de la escala *EDAH* de Farré y Narbona<sup>1271</sup>. En breve se publicará por ediciones TEA la versión adaptada a la población española del manual *BRIEF*.

Como se ha comprobado en diversos estudios<sup>1272-1278</sup>, el perfil de alteración de las funciones ejecutivas varía según el subtipo de TDAH: así, el subtipo combinado de TDAH muestra mayores puntuaciones (es decir, una mayor alteración) en las escalas de *inhibición*, *control emocional* y *monitorización* y, por ende, en los índices BRI y GEC.

#### 5.4.4. Evaluación de los síntomas emocionales: ansiedad y depresión.

##### 5.4.4.1. Inventario de Depresión Infantil (CDI).

El CDI<sup>769</sup> (**Anexo 5.3**) se aplica a niños entre 7 y 15 años. Consta de 27 ítems, cada uno de ellos con tres frases puntuadas de 0 a 2 en función de la distinta intensidad con la que se presenta el síntoma, emoción o sentimiento expresado (por ejemplo, “estoy triste de vez en cuando” equivale a 0 puntos, “estoy triste muchas veces” equivale a 1 punto, y “estoy triste siempre” equivale a 2 puntos). Los ítems se agrupan en dos escalas, *disforia* y *autoestima negativa*.

La suma de las puntuaciones de los ítems correspondientes a cada una de las escalas da lugar a las puntuaciones directas de *disforia* y *autoestima negativa*. El conjunto de ambas origina la *puntuación total de depresión*. Las puntuaciones directas se traducen en puntuaciones centiles y *T-scores* por medio de baremos adaptados a la población española según edad y sexo. A partir de un *T-score* de 60 consideramos la presencia de sintomatología<sup>770</sup>.

##### 5.4.4.2. Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS).

SCAS<sup>765,767,1279</sup> (**Anexo 5.4**) es una escala utilizada como método de screening y prevención, con el fin de identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar problemas de ansiedad y monitorizar el resultado de intervenciones orientadas a prevenir el desarrollo de estos síntomas<sup>1280</sup>.

Evalúa seis dominios o subescalas del trastorno de ansiedad, que incluyen: *ansiedad de separación*, *fobia social*, *trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)*, *pánico/agorafobia*, *miedo al daño físico* y *ansiedad generalizada*. El test se compone de 44 ítems, de los cuales 38 reflejan síntomas de ansiedad y los restantes 6, que no contabilizan para la puntuación final, constituyen ítems positivos para reducir el sesgo de respuesta negativa. De los 38 ítems de ansiedad, 6 reflejan ansiedad por separación, 6 corresponden a fobia social, otros 6 corresponden a

problemas obsesivo/compulsivos, 6 reflejan pánico, 3 agorafobia, 6 hacen referencia a síntomas de ansiedad generalizada y, los restantes 5, se refieren a miedo al daño físico. En la *versión para niños en edad escolar* (entre 8 y 15 años), que es la empleada en nuestro estudio, los propios pacientes deben puntuar cada ítem de acuerdo a la frecuencia con la que experimentan los síntomas (0: nunca, 1: a veces, 2: a menudo, 3: siempre)<sup>1280</sup>.

Durante su corrección obtenemos una puntuación para cada una de las subescalas, cuya suma origina una puntuación total del cuestionario SCAS que corresponde a una determinada puntuación *T-score* (media 50, desviación estándar 10), según unos baremos estandarizados por edad y sexo. Las puntuaciones *T-score* permiten comparar los resultados obtenidos en un determinado paciente con los correspondientes a una muestra de referencia de igual edad y sexo. Consideramos la presencia de síntomas elevados de ansiedad cuando el *T-score* es superior a 60<sup>1280</sup>. La escala está validada en población española<sup>1281</sup>.

#### 5.4.5. Evaluación de la atención.

Se utilizó la *Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV)*<sup>774</sup> (Anexo 5.5). Es una escala diseñada con el fin de valorar las capacidades o destrezas atencionales, tanto desde un punto de vista conductual, considerando el rendimiento en una tarea simple, como desde un enfoque neuropsicológico. Proponen al sujeto la realización de una tarea simple, como es buscar, entre varias figuras similares, todas las que resultan idénticas al modelo propuesto, y marcarlas con un trazo simple (una “X”).

Dispone de dos versiones, EMAV-1 (para niños entre 5 y 8 años) y EMAV-2 (a partir de los 9 años). EMAV-1 consta de 720 figuras, de las cuales 140 son iguales al modelo. EMAV-2 dispone de 1820 figuras, de las cuales 340 son las que han de ser señaladas como iguales al modelo. La distribución de las figuras está realizada de forma aleatoria, con el fin de evitar que el sujeto genere ningún tipo de expectativa, por lo que ha de realizar un análisis y codificación visual de cada figura. Además, el cuestionario es lo suficientemente largo como para identificar a aquellos sujetos que presentan dificultades en el mantenimiento de la atención a pesar de un adecuado rendimiento. Los estímulos son figuras sencillas, de manera que la identificación de aquellas iguales al modelo únicamente requiere de habilidades perceptivas básicas<sup>774</sup>.

Su aplicación individual, como empleamos en el caso de nuestros pacientes, permite evaluar los siguientes componentes de la atención<sup>1282, 1283</sup>:

- *Focalización* de la atención en el modelo propuesto.
- *Codificación*, es decir, procesamiento visual del estímulo analizándolo en sus componentes y memorizándolo temporalmente.
- *Mantenimiento* de la atención en la tarea, inhibiendo la focalización en estímulos irrelevantes.
- *Estabilización* del esfuerzo atencional, de modo que no disminuya su rendimiento a lo largo del periodo de tiempo durante el que debe completar su tarea, detectando figuras iguales sin omitirlas ni confundirlas<sup>774</sup>.

Su corrección se lleva a cabo a través de una plantilla, mediante la cual anotamos: número de *aciertos*, número de *errores* y número de *omisiones* (este último corresponde al número total de figuras que se muestran dentro de los recuadros de cada plantilla sin marcar con una “X”). Por medio de un programa informático (*TIPI-SOFT: EMAV*) se obtienen los resultados cuantitativos de las dos variables en función de las cuales evalúa la atención:

a) *Calidad Atencional (CA)*: consiste en la eficacia en la focalización y codificación de estímulos visuales. Se obtiene dividiendo los aciertos totales, a los que se restan los errores y las omisiones, entre el total de aciertos posibles<sup>774</sup> (Figura 5.2).

$$CA = [\text{Aciertos} - (\text{Omisiones} + \text{Errores})] / [\text{Aciertos} + \text{Omisiones}]$$

**Figura 5.2.** Fórmula matemática a partir de la cual se obtiene la calidad atencional.

*b) Atención Sostenida (AS):* es la capacidad para focalizar y codificar estímulos visuales durante un tiempo determinado. Resulta de sumar los aciertos y las omisiones y dividir este resultado entre el total de aciertos posibles<sup>774</sup> (**Figura 5.3**).

$$AS = [\text{Aciertos} + \text{Omisiones}] / [\text{Aciertos posibles en cada escala}]$$

**Figura 5.3.** Fórmula matemática a partir de la cual se obtiene la atención sostenida.

Introduciendo el tiempo empleado por cada sujeto en completar la prueba (con un tiempo límite de 40 minutos), el programa informático transforma estas puntuaciones directas en puntuaciones centiles, al comparar los resultados con una muestra de sujetos (muestra de referencia) de la misma edad. Cuando el percentil obtenido en CA o AS es igual o inferior a 20, el sujeto presenta un déficit atencional, con las siguientes consideraciones:

- Si el percentil es inferior a 20 en CA y superior a 20 en AS, nos encontramos ante sujetos con adecuada atención sostenida y baja calidad atencional: la ejecución es incorrecta, por cometer un número elevado de errores u omisiones, aunque hayan revisado muchas figuras<sup>774</sup>.
- Si el percentil es superior a 20 en CA e inferior a 20 en AS, la ejecución es correcta aunque el número de figuras revisadas es escaso. Se trata de sujetos con baja atención sostenida y correcta calidad atencional<sup>774</sup>.
- Si los percentiles son inferiores a 20 en CA y AS, el sujeto presenta un déficit atencional (baja calidad atencional y baja atención sostenida), con una ejecución incorrecta y lentitud en la ejecución de la tarea<sup>774</sup>.
- Si los percentiles son superiores a 20 en CA y AS, el paciente presenta una adecuada capacidad atencional (adecuadas atención sostenida y calidad atencional), con una ejecución correcta y rapidez en la realización de la tarea, alcanzando mejores resultados conforme las puntuaciones se aproximan a los centiles superiores a 50<sup>774</sup>.

De manera general, los autores de la prueba proponen valorar las puntuaciones que se encuentren entre el percentil 25 y 40 como “baja capacidad atencional”, ya sea “baja atención sostenida” o “baja eficacia atencional”, o ambas. Si ambas puntuaciones se aproximan al percentil 50 se puede afirmar que el paciente se aproxima a la “normalidad” estadística de la prueba, pudiéndose descartar la existencia de un déficit atencional. Cuando ambas puntuaciones son inferiores al percentil 20, el sujeto presenta un “déficit atencional”, puesto que no es capaz de mantenerse realizando la tarea (baja atención sostenida) y los errores cometidos son numerosos (baja calidad de atención)<sup>774</sup>.

#### **5.4.6. Hoja de datos de convivencia.**

Como podemos observar en el (**Anexo 5.6**), contiene preguntas acerca del entorno familiar del paciente, explorando la presencia de problemas de convivencia y/o de índole económica, de posibles dificultades en el establecimiento de relaciones sociales y cuestiones sobre otros problemas coexistentes con el TDAH, como dificultades en el sueño y enuresis nocturna.

## 5.5. Método analítico.

### 5.5.1. Determinación bioquímica y hematológica general.

Los exámenes complementarios básicos fueron realizados por el laboratorio general de nuestro hospital (“Servicios Centrales”), incluyendo un perfil bioquímico completo (“Beckman SMA-12”) y hematológico (“Coulter Electronic”).

### 5.5.2. Determinación analítica específica.

#### 5.5.2.1. Melatonina en plasma y determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en orina.

Las determinaciones de melatonina plasmática y de su metabolito 6s-aMT en orina llevadas a cabo durante la primera fase del proyecto, fueron realizadas mediante técnica de radioinmunoensayo (RIA). El procedimiento constaba de tres partes fundamentales: 1) incubación de la hormona contenida en las muestras problema en presencia de hormona marcada y del anticuerpo correspondiente; 2) separación de la hormona libre y la unida al anticuerpo; 3) conteo de la radiactividad que contiene el complejo antígeno-anticuerpo, y cálculo matemático de los valores de la hormona en las muestras problema, por la interpolación de los valores de radiactividad obtenidos sobre los correspondientes a los estándares.

#### 5.5.2.2. Perfil sérico de ácidos grasos.

Consistió en la determinación del perfil de ácidos grasos (saturados, monoinsaturados y poliinsaturados de las familias  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3) en el suero de nuestros pacientes, el cual se muestra en la (Tabla 5.1).

**Tabla 5.1.** Categorías principales y variedad de ácidos grasos identificados en nuestro estudio.

| Ácidos grasos saturados (SFAs) | Ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs) | Ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs)     |
|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| Ácido láurico (C12:0)          | Ácido miristoleico (C14:1)            | <b>PUFAs <math>\omega</math>-6:</b>       |
| Ácido mirístico (C14:0)        | Ácido palmítoleico (C16:1)            | Ácido linoleico (C18:2 n-6)               |
| Ácido palmítico (C16:0)        | Ácido oleico (C18:1 cis 9)            | Ácido gamma-linolénico (C18:3 n-6)        |
| Ácido margárico (C17:0)        | Ácido cis-vaccénico (C18:1 cis 11)    | Ácido eicosadienoico (C20:2 n-6)          |
| Ácido esteárico (C18:0)        | Ácido gadoleico (C20:1)               | Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:3 n-6) |
| Ácido araquídico (C20:0)       |                                       | Ácido araquidónico (C20:4 n-6)            |
| Ácido behénico (C22:0)         |                                       | Ácido docosadienoico (C22:2 n-6)          |
|                                |                                       | Ácido docosatetraenoico (C22:4 n-6)       |
|                                |                                       | Ácido docosapentaenoico (C22:5 n-6)       |
|                                |                                       | <b>PUFAs <math>\omega</math>-3:</b>       |
|                                |                                       | Ácido alfa-linolénico (C18:3 n-3)         |
|                                |                                       | Ácido eicosatrienoico (C20:3 n-3)         |
|                                |                                       | Ácido eicosapentaenoico (EPA) (C20:5 n-3) |

---

Ácido docosahexaenoico  
(DHA) (C22:6 n-3)

---

Para su determinación obtuvimos una muestra sanguínea adicional de 5 ml durante la extracción analítica, que depositamos en tubo de bioquímica y centrifugamos a baja velocidad (3 revoluciones por minuto) durante 10 minutos. Tras la centrifugación, desechamos el sedimento y seleccionamos 1,5 ml del sobrenadante (suero), que fue guardado en tubos “eppendorf” adecuadamente etiquetados.

La determinación de ácidos grasos presentes en las muestras de suero se llevó a cabo previa extracción lipídica utilizando una mezcla de cloroformo-metanol (7:3, v:v) según el método descrito por Haan et al. en 1979<sup>1284</sup>. La posterior metilación de ácidos grasos se realizó siguiendo el método de Morrison y Smith<sup>1285</sup> ligeramente modificado, incluyendo una catálisis básica con hidróxido de sodio (NaOH) 5 N en metanol, y una catálisis ácida con trifluoruro de boro (BF<sub>3</sub>) en metanol. El ácido tricosanoico (C23:0) (compañía proveedora *Larodan Fine Chemicals*, Malmö, Suecia) fue utilizado como patrón interno.

Los ésteres metílicos de los ácidos grasos fueron identificados por cromatografía de gases tomando como referencia una muestra estándar comercializada (*Supelco 37 components FAME mixture Cat n°: 47885-U*). El cromatógrafo de gases *Focus GC* (manufacturado por *Thermo Fisher Scientific*, Milán, Italia) estaba equipado de un detector de ionización de llama, un inyector automático y una columna capilar de silica gel (*TR-CN100* distribuido por la empresa *Teknokroma*, Barcelona, España) de 100 m x 0,25 mm x 0,2 µm. Como gas transportador se utilizó helio. El perfil de los ésteres metílicos de los ácidos grasos fue determinado en 1 µL de muestra en modo “split” 1:50 usando el programa de gradientes de temperatura descrito por Shingfield et al.<sup>1286</sup>.

Los resultados aportados (el perfil de ácidos grasos) se expresaron como porcentaje respecto al total de ácidos grasos identificados.

## 5.6. Métodos de evaluación del sueño.

Para la confección aproximada del patrón de sueño/vigilia y el cribaje de trastornos del sueño en nuestros pacientes empleamos el método actigráfico, cuyos datos fueron correlacionados con la información aportada por un diario y cuestionario de sueño específicos.

### 5.6.1. Diario de sueño.

Se proporcionó a los pacientes un diario de sueño (**Anexo 5.7**) validado por la *National Sleep Foundation*, en el que registraron sus hábitos de sueño durante 1 semana: hora de acostarse por la noche y levantarse por la mañana, el tiempo despierto en cama antes de dormirse, la frecuencia con la que se despierta durante la noche y cómo de descansado se siente por la mañana (calidad del sueño). El diario también recoge aquellas actividades realizadas al final del día (ejercicio, consumo de bebidas con cafeína, ingesta de medicamentos) y en la hora previa a irse a dormir (televisión, videojuegos...).

### 5.6.2. Cuestionario de sueño.

Como cuestionario de sueño empleamos el *Cuestionario de Sueño Pediátrico de Chervin (PSQ) en su forma reducida*<sup>1107</sup> (**Anexo 5.8**). Su elección por nuestra parte estuvo motivada por ser un cuestionario dirigido a un amplio grupo de edad (entre 2 y 18 años) y estar validado en su versión original<sup>1108</sup>. Además de ser el referente en la sospecha de SAHS<sup>1109, 1110</sup>, con unas cifras de validez, fiabilidad y sensibilidad superiores al 80%, contiene ítems relativos a síntomas de inatención e hiperactividad<sup>1108</sup>.

Consta de 22 ítems, de los cuales todos tienen tres posibles respuestas (“sí”, “no”, “no sabe”), excepto 6 preguntas acerca de síntomas de inatención e hiperactividad, tomadas de los criterios diagnósticos del DSM-IV, en las que existen 4 niveles de respuesta (“nunca”, “algunas veces”, “a menudo” y “casi siempre”). La presencia de 8 o más respuestas positivas es sugerente de problemas respiratorios durante el sueño<sup>1107</sup>.

### 5.6.3. Actigrafía.

Puesto que en el capítulo de introducción hemos justificado la fiabilidad y validez de la actigrafía como herramienta de evaluación inicial del sueño o “screening” en base a la evidencia disponible<sup>18</sup>, no incidiremos de nuevo sobre ello en este apartado. Describiremos los parámetros medidos mediante actigrafía y su significado.

En nuestro proyecto el método actigráfico empleado fue el proporcionado por *The Actiwatch Activity Monitoring System*®, propiedad de la empresa *Cambridge Neurotechnology Ltd (CamNtech Ltd, www.camntech.com)*, que consistió en el dispositivo (actígrafo), una interfase adecuada de conexión a un ordenador y el software para representación gráfica del registro y obtención de resultados. En nuestra investigación empleamos dos versiones de dispositivo y de software, pertenecientes a la misma compañía: una versión más antigua (software: *Actiwatch Activity & Sleep Analysis, version 7.27*) y la más reciente actualmente (software: *MotionWare version 1.1.20*). Ambas analizan iguales parámetros, aunque la versión más reciente añade además un sensor lumínico (**Figura 1.31A**) que capta la luz del medio ambiente, con el que podemos corroborar la información proporcionada por el diario de sueño acerca de los momentos en que el paciente se fue a dormir y se levantó de la cama.

Los actígrafos proporcionan un registro de la actividad motora diurna y nocturna (*Activity Analysis*), además del sueño (*Sleep Analysis*). Puesto que el análisis de las características de sueño de nuestros pacientes es uno de nuestros objetivos, el registro de sueño fue el que tomamos en consideración para nuestro estudio.

Los actígrafos fueron colocados durante 7 días consecutivos en la muñeca no dominante de los pacientes del G-AT en dos momentos: antes de iniciar tratamiento y al mes de comenzar el mismo. En el caso del G-R, la monitorización actigráfica se realizó únicamente en una ocasión mientras estaban bajo tratamiento. En ambos casos se proporcionó instrucciones de portarlo el máximo periodo de tiempo posible a lo largo del día, retirándolo únicamente durante el baño por no ser impermeables al agua. Los periodos en los que los sujetos hicieron constar en el diario que no llevaban el actígrafo por cualquier razón fueron eliminados del registro y excluidos del análisis.

Antes de proceder a describir los parámetros, explicaremos los **algoritmos de sueño/vigilia empleados en nuestro registro**:

- *Época (epoch)*: la “época” constituye el periodo de tiempo durante el cual el dispositivo acumula datos antes de almacenar los resultados en su memoria. Ha de ser seleccionada antes de programar el dispositivo. Por ejemplo, si seleccionamos una “época” de 60 segundos, los resultados se almacenarán en la memoria del dispositivo minuto a minuto. Nosotros escogimos una opción de “época” de 30 segundos (almacenamiento de datos cada 0,5 minutos), puesto que es la empleada por las versiones más recientes de *CamNtech* en los algoritmos utilizados para el análisis de sueño<sup>1287</sup>. Aunque la versión más antigua de software (*version 7.27*) utilizaba “épocas” de 60 segundos (1 minuto) en sus algoritmos, sus registros pueden ser representados y analizados con la versión más reciente (*versión 1.1.20*), capaz de recalcular estos datos y mostrarlos como corresponderían a haber empleado la opción de “época” de 30 segundos. De esta forma, conseguimos homogeneizar los algoritmos de análisis.

- *Valor de sensibilidad (threshold value)*: puede seleccionarse un valor bajo, medio o elevado, en función del cual se califica cada “época” como sueño o vigilia en base al grado de actividad motora detectado durante ese periodo. Los estudios de validación realizados con los



dispositivos de *CamNtech Ltd.* emplean un valor de sensibilidad elevado, por lo que decidimos mantener esta opción en nuestro estudio<sup>1288</sup>.

- *Comienzo del sueño*: se basa en la afirmación de que el sujeto manifestará poco o ningún movimiento en el periodo inmediato a caer dormido. El programa comprueba la actividad existente durante los 10 minutos (20 “épocas” en nuestro caso) siguientes al momento de irse a la cama. Si esta actividad supera un determinado límite dependiente de la “época” escogida, otro periodo de 10 minutos será testado hasta encontrar aquél que cumpla los límites de actividad exigidos y pueda ser calificado como inicio del sueño<sup>1289</sup>.

- *Despertar*: El criterio actigráfico de *despertar* ha ido cambiando con el paso de los años y la modificación del software de análisis de datos. Actualmente es determinado de forma similar a como lo es el “comienzo del sueño”, si bien en este caso el programa elige los 5 minutos previos al momento de levantarse de la cama que satisfagan los criterios de actividad requeridos, también dependientes de la “época” escogida<sup>1289</sup>.

Los **parámetros de sueño evaluados** en nuestro estudio fueron los siguientes (**Figura 5.4**):

**a)Tiempo en cama**: periodo de tiempo transcurrido entre la desaparición del estímulo lumínico (o el momento de irse a dormir según el diario de sueño) y el momento de levantarse de la cama<sup>1287</sup>.

**b)Tiempo asumido de sueño**: tiempo transcurrido entre el *inicio de sueño* y el *despertar*<sup>1287</sup>.

**c)Tiempo real de sueño**: se calcula en base a la categorización sueño/vigilia establecida en cada “época” en función del límite de “sensibilidad” establecido<sup>1287</sup>.

**d)Porcentaje de tiempo real de sueño (%)**:constituye el *tiempo real de sueño* expresado como un porcentaje del *tiempo asumido de sueño*<sup>1287</sup>.

**e)Tiempo real despierto**: al igual que el *tiempo real de sueño*, se construye en base a la categorización sueño/vigilia realizada en cada “época” en función del límite establecido de “sensibilidad”<sup>1287</sup>.

**f)Porcentaje de tiempo real despierto (%)**: es una expresión del *tiempo real despierto* como porcentaje del *tiempo asumido de sueño*<sup>1287</sup>.

**g)Eficiencia de sueño (%)**: es el *tiempo real de sueño* expresado como porcentaje del *tiempo en cama*<sup>1287</sup>.

**h)Latencia de sueño**: periodo de tiempo transcurrido entre que la desaparición del estímulo lumínico (o el momento de irse a la cama según el diario de sueño) y el “inicio del sueño”<sup>1287</sup>.

**i) Episodios de sueño**: corresponde al número de contiguas secciones categorizadas como sueño en la categorización sueño/vigilia establecida por “época” en función del límite de “sensibilidad” escogido<sup>1287</sup>. Este parámetro hace referencia a la calidad del sueño. Si el sueño es de calidad, con largos periodos ininterrumpidos de sueño, entonces el número de *episodios de sueño* será bajo, y por el contrario si es elevado<sup>1289</sup>.

**j)Episodios de despertar**: corresponde al número de contiguas secciones categorizadas como vigilia en la categorización sueño/vigilia establecida en cada “época” en función del límite de “sensibilidad” escogido<sup>1287</sup>. Aunque los “despertares” son el parámetro opuesto a los “episodios de sueño”, no debemos emplearlos para caracterizar la calidad del sueño, ya que, como hemos fundamentado en el capítulo de introducción, la actigrafía muestra una escasa capacidad discriminatoria de los despertares nocturnos, puesto que los infiere del movimiento físico del sujeto. Por tanto, los *episodios de despertar* no implican necesariamente que el sujeto esté despierto. Una cifra típica de episodios de despertar en un sujeto normal oscila alrededor de 30, aunque puede variar entre 15 y 40<sup>1289</sup>.

**k)Principal episodio de sueño**: hace referencia a la duración promedio de todos los *episodios de sueño*<sup>1287</sup>.

**l) Principal episodio de despertar:** corresponde a la duración promedio de los “periodos de vigilia”<sup>1287</sup>.

**ll) Minutos de inmovilidad:** tiempo total catalogado como inmóvil en la categorización movimiento/ausencia de movimiento realizada en cada “época”, y dependiente de la opción de “época” escogida<sup>1287</sup>.

**m) Porcentaje de tiempo inmóvil (%):** corresponde a los *minutos de inmovilidad* expresados como porcentaje del *tiempo asumido de sueño*<sup>1287</sup>.

**n) Minutos de movilidad:** corresponden al tiempo total clasificado como móvil en la categorización movimiento/ausencia de movimiento realizada por “época” y dependiente de la duración de la misma<sup>1287</sup>. A valores más altos, mayor interrupción del sueño<sup>1289</sup>.

**ñ) Porcentaje de tiempo móvil (%):** es la expresión de los *minutos de movilidad* como porcentaje del *tiempo asumido de sueño*<sup>1287</sup>.

**o) Episodios de inmovilidad:** constituye el número de secciones contiguas categorizadas como *ausencia de movimiento* en la categorización movimiento/ausencia de movimiento realizada en cada “época” y dependiente del valor escogido de la misma<sup>1287</sup>. Este valor también es indicativo de la calidad del sueño, ya que si es bajo indica la existencia de largos periodos de sueño ininterrumpido, mientras que si es elevado sugiere la presencia de sueño alterado<sup>1289</sup>.

**p) Principal episodio de inmovilidad:** es la duración promedio de los *episodios de inmovilidad*<sup>1287</sup>.

**q) Episodios de inmovilidad  $\leq$  1min:** corresponde al número de *episodios de inmovilidad* de duración igual o inferior a 1 minuto<sup>1287</sup>.

**r) Episodios de inmovilidad  $\leq$  1min (%):** corresponde al parámetro anterior expresado como porcentaje del número total de *episodios de inmovilidad*<sup>1287</sup>.

**s) Puntuación total de actividad:** hace referencia al total de contabilizaciones de actividad durante el *tiempo asumido de sueño*<sup>1287</sup>.

**t) Actividad principal por época:** corresponde a la *puntuación total de actividad* dividida entre el número de “épocas” durante el *tiempo asumido de sueño*. Como es de esperar, el valor de este cociente depende de la duración de “época” escogida<sup>1287</sup>.

**u) Actividad principal superior a 0 por época:** hace referencia a la *puntuación total de actividad* dividida entre el número de “épocas” con actividad superior a 0 durante el *tiempo asumido de sueño*. Como en el caso anterior, su valor depende de la duración de “época” seleccionada<sup>1287</sup>.

**v) Índice de fragmentación:** corresponde a la suma del *porcentaje de tiempo móvil (%)* y el *porcentaje de episodios de inmovilidad  $\leq$  1min (%)*. Es un buen indicador de la calidad del sueño, ya que valores elevados sugieren sueño interrumpido e incluso un posible SPI. Un índice de fragmentación menor de 20% sugiere una adecuada calidad del sueño, mientras que si es superior a 50% hace referencia a una baja calidad o alta fragmentación del mismo<sup>1289</sup>.

Consideramos conveniente aclarar que el dispositivo y software empleados en la primera fase del proyecto (*grupo control* y *grupo TS*) pertenecían a la versión más antigua (*Actiwatch Activity & Sleep Analysis, version 7.27*). El número de variables actigráficas analizado en la primera fase fue menor: *momento de acostarse, momento de levantarse, inicio del sueño, fin del sueño, tiempo asumido de sueño, tiempo real de sueño, porcentaje de tiempo real de sueño, tiempo real despierto, porcentaje de tiempo real despierto, episodios de despertar, eficiencia de sueño y latencia de sueño*. El valor de “época” escogido entonces fue de 60 segundos (1 minuto) y el criterio actigráfico utilizado de “despertar” fue distinto. En caso de comparar los valores actigráficos del *grupo control* con nuestra muestra de pacientes TDAH, la diferencia en el valor de “época” no interferiría en la interpretación de los resultados, sin embargo, los episodios de *despertar* no serían comparables entre uno y otro grupo.

#### 5.6.4. Polisomnografía.

Sólo en aquellos pacientes en los que se detectaron verdaderos problemas de sueño y estuvo indicada, se procedió a la realización de polisomnografía durante el seguimiento posterior del proyecto (tercera fase) para la confirmación diagnóstica y tipificación de los trastornos del sueño de acuerdo a la ISCD-3<sup>1015</sup>/CIE-10<sup>1290</sup>.

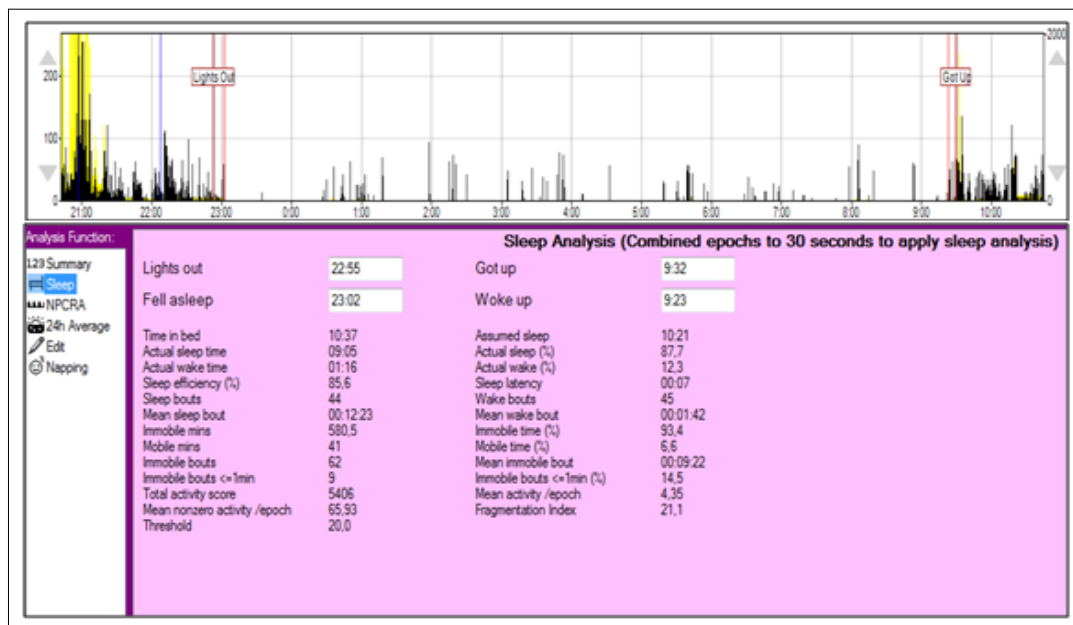


Figura 5.4. Representación gráfica y parámetros evaluados en el análisis de sueño.

#### 5.6.5. Método informático: modelo de red neuronal.

Con la finalidad de proponer un marco de trabajo tecnológico completo, en el apartado de la recolección de los datos hicimos uso del actígrafo como elemento fundamental para el desarrollo de este trabajo de tesis, así como en el contexto de la interpretación de los datos obtenidos empleamos una metodología avanzada basada en el uso de redes neuronales artificiales. Hemos de mencionar que tanto el diseño de la red neuronal como la programación de la misma están específicamente modelados para la resolución de problemas concretos, para la problemática planteada hemos construido varias soluciones que presentamos a lo largo de este capítulo.

En primera instancia vamos a presentar el modelo de computación de la red neuronal artificial, justificando la razón por la que nos hemos decantado por esta tecnología para la resolución de nuestro problema, es decir, una mejora tecnológica en la interpretación de los datos obtenidos por el actígrafo.

De acuerdo a la definición dada por Kohonen<sup>1291</sup>, la red neuronal artificial (ANN) constituye un conjunto de elementos de cálculo simples, generalmente adaptativos e interconectados masivamente en paralelo, cuya organización permite su interacción de forma similar a como lo hace el sistema nervioso biológico. Se trata de una simulación computacional del funcionamiento del sistema nervioso, que nos permite la extracción de patrones y la identificación de tramas que resultan muy difíciles de apreciar por humanos u otras técnicas computacionales<sup>1292</sup>.

Las ANNs se caracterizan, entre otras, por las capacidades de aprendizaje adaptativo, auto-organización y generalización. La primera de estas capacidades hace referencia al aprendizaje de la realización de tareas a través de una “fase de entrenamiento”. Durante esta fase, las ANNs son también capaces de crear su propia organización o representación de la

información (auto-organización). Por último, la generalización es la capacidad de dar lugar, ante la entrada de datos nuevos, a respuestas coherentes con la naturaleza del problema para el que han sido creadas (“fase de prueba”)<sup>1292</sup>.

Esta característica de auto-aprendizaje mediante una supervisión en las primeras etapas de entrenamiento es la que aporta la ventaja principal de este modelo de computación frente a cualquier otro existente. El mismo modelo diseñado para un número de casos no demasiado grande puede servir para evaluar casos de forma masiva mediante medios muy eficientes, con la peculiaridad de que no son “sistemas expertos” con valores fijos, sino que los modelos basados en redes neuronales artificiales son adaptativos. Es decir, son modelos que van aprendiendo sucesivamente con nuevos valores de entrada, lo cual repercute en que cuantos más casos tengamos, más precisión adquiere la red en la clasificación realizada. Hasta el punto de que ésta es capaz de diagnosticar casos particulares mediante clases nuevas, en el caso de que aparecieran en un futuro. Es por esto que este modelo aporta un mecanismo con un gran potencial para la investigación de este tipo de análisis.

El elemento básico de computación, que simularía una neurona artificial, se llama habitualmente *nodo* o *unidad*. Recibe señales de entrada (*input*) desde otras unidades o desde una fuente externa de datos, que son integradas, computadas y emitidas desde una única salida que se transmite idéntica a múltiples neuronas posteriores<sup>1293</sup>. El *peso sináptico* ( $w$ ) es un valor numérico que pondera las señales que se reciben por sus entradas, y equivale biológicamente a la fuerza de la sinapsis entre dos neuronas<sup>1292</sup>. Cuando se evalúa una neurona, se ha de calcular la sumatoria ( $\Sigma$ ) de todas las fuerzas o valores que se reciben por sus entradas. Una vez calculado el valor conjunto de todas las entradas se aplica una función de activación que determinará el estado interno de la neurona y será la señal que se transmita a su salida<sup>1292</sup>(Figura 5.5).

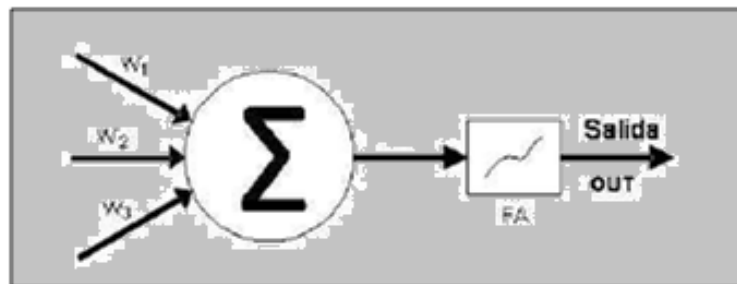


Figura 5.5. Representación gráfica del funcionamiento básico de un modelo de red neuronal<sup>1292</sup>.

Una vez presentado el modelo basado en redes neuronales artificiales, hemos de seleccionar el tipo de red que más se adapta a nuestras necesidades. En nuestro trabajo aplicamos un nuevo modelo auto-organizado de red neuronal llamado **growing neural forest (GNF)**, diseñado por el Departamento de Lenguajes y Ciencias de la Computación de la Universidad de Málaga a través de la herramienta de software matemático *MATLAB*. Este modelo está basado en otro conocido como *growing neural gas (GNG)*<sup>1294</sup>. GNG aprende un gráfico general sin disposiciones especiales para los conjuntos de datos con grupos separados. Por el contrario, GNF aprende un conjunto de árboles de forma que cada árbol representa una agrupación conectada de datos (*clúster*). Los conjuntos de datos de grandes dimensiones contienen a menudo grandes regiones vacías entre los *clúster*, por lo que esta propuesta se adapta mejor a ellos que otros modelos de auto-organización, ya que GNF representa estos *clúster* separados como componentes conectados de neuronas. Los resultados experimentales muestran las funciones de auto-organización del modelo, además de su capacidad para el agrupamiento no supervisado y la detección de aplicaciones en primer plano. En particular, GNF se muestra capaz de desentrañar correctamente la estructura de componentes conectados

de algunos conjuntos de datos, además de superar, tanto en términos cualitativos como cuantitativos, a algunos detectores de primer plano bien conocidos<sup>1294</sup>. En nuestro caso, podría permitirnos la identificación y clasificación de patrones de sueño a partir de la información actigráfica.

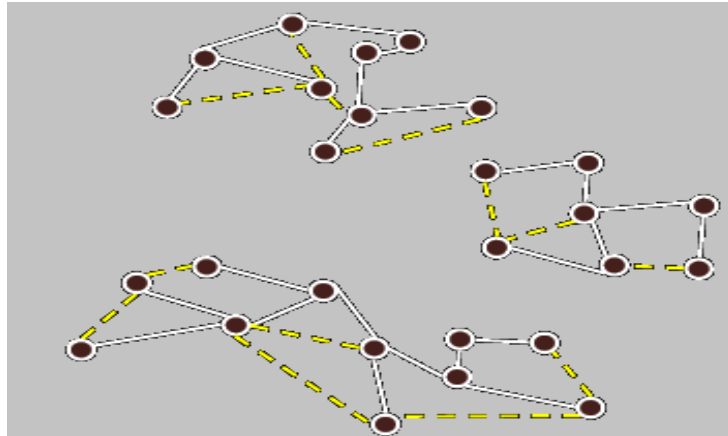
Los *clúster* pueden ser considerados como regiones con una densidad de muestra relativamente elevada, separados por huecos de baja densidad<sup>1295</sup>. Estas regiones no tienen necesariamente una forma esférica en la mayor parte de las aplicaciones. Sin embargo, aquellos algoritmos de agrupación basados en prototipos tales que cada muestra se asigna al prototipo más cercano según la distancia euclidiana, tienden a producir *clúster* casi esféricos. Esto es debido a que las superficies de igual distancia euclidiana son esferas. Los métodos de agrupación de este tipo incluyen los algoritmos k-medias, las mezclas de gaussianas con matrices de covarianza homocedástica y la mayor parte de las redes neuronales auto-organizadas, incluyendo los mapas auto-organizados estándar (SOM) y el GNG. En estas redes neuronales auto-organizadas, cada neurona contiene un prototipo<sup>1294</sup>.

En este contexto, es de considerar que cada *clúster* del conjunto de datos ha de estar asociado a un grupo de prototipos cercanos. Los *clúster* de morfología irregular pueden ser adecuadamente modelados a través de un gráfico de conexiones entre prototipos, donde cada componente del gráfico está asociado a un *clúster*, como se propuso recientemente para las mezclas de gaussianas<sup>1296</sup>. La estrategia de definir un *clúster* como un componente conectado en una gráfica ha sido aplicado con éxito en tiempos recientes a agrupaciones basadas en estimaciones de densidad no paramétrica<sup>1297</sup> y a agrupaciones espectrales<sup>1298</sup>.

Es interesante reseñar el descubrimiento reciente de que las neuronas de algunas regiones corticales del cerebro humano están organizadas como componentes densamente conectados<sup>1299</sup>. Otras estructuras biológicas muestran el mismo tipo de estructura<sup>1300</sup>, por lo que podemos afirmar que aquella red neuronal artificial que aprende componentes conectados de neuronas tiene un análogo biológico<sup>1294</sup>.

Las razones anteriormente mencionadas han conducido al desarrollo de un modelo neuronal auto-organizado equipado con un gráfico de conexión entre neuronas, de forma que cada *clúster* del conjunto de datos de entrada es representado por un componente conectado del gráfico. La detección de los componentes conectados en un gráfico es fácilmente conseguida a través de la búsqueda de sus árboles de expansión con el algoritmo de Kruskal. Esto conduce a un conjunto de árboles de expansión, lo que viene a ser un árbol<sup>1294</sup>.

GNF es definido como un gráfico con un número variable de *nodos* y *bordes* (conexiones). Tanto unos como otros son insertados y eliminados del gráfico durante el proceso de aprendizaje. El número actual de *nodos* es señalado como  $H$ . El conjunto de entrenamiento para el gráfico es anotado como  $S$ , con  $S \subset \mathbb{R}^D$ , en el que  $D$  es la dimensión del espacio de entrada. Cada unidad  $i \in \{1, \dots, H\}$  tiene un prototipo asociado  $w_i \in \mathbb{R}^D$  y un error variable  $e_i \in \mathbb{R}$ ,  $e_i \geq 0$ . Cada conexión tiene una edad asociada, constituida por un número entero no negativo. El conjunto de conexiones es anotado como  $A \subseteq \{1, \dots, H\} \times \{1, \dots, H\}$ , en el que no se permiten auto-conexiones,  $(i, i) \notin A$ . Es interesante destacar que  $A$  es un gráfico no dirigido, es decir, no es posible tener  $(i, j) \in A$  e  $(j, i) \notin A$  al mismo tiempo. Dado el conjunto actual de conexiones, los componentes conectados  $Q$  del gráfico general se denominan subgráficos, en los que  $Q \leq H$ . Un árbol de expansión está asociado a cada subgráfico, de forma que el conjunto de los árboles de expansión  $Q$  forma un bosque. El conjunto de conexiones de los árboles de expansión es denominado  $\hat{A} \subseteq \{1, \dots, H\} \times \{1, \dots, H\}$ , siendo  $\hat{A} \subseteq A$ . Al igual que  $A$ ,  $\hat{A}$  es un gráfico no dirigido. La estructura del modelo propuesto se ilustra en la **(Figura 5.6)**. Para la identificación de los símbolos matemáticos empleados consultar la **(Figura 5.7)**.



**Figura 5.6.** Estructura de un modelo GNF con tres subgráficos. Las conexiones que no pertenecen al árbol de expansión son marcadas con líneas discontinuas<sup>1294</sup>.

$S \subset \mathbb{R}^D$ : cada elemento de  $S$  es también elemento de  $\mathbb{R}^D$  pero  $S$  y  $\mathbb{R}^D$  son diferentes.  
 $i \in \{1, \dots, H\}$ :  $i$  es elemento del conjunto  $\{1, \dots, H\}$ .  
 $A \subseteq \{1, \dots, H\} \times \{1, \dots, H\}$ : cada elemento de  $A$  es también elemento del conjunto  $\{1, \dots, H\} \times \{1, \dots, H\}$ .  
 $(i, i) \notin A$ :  $(i, i)$  no es elemento del conjunto  $A$ .

**Figura 5.7.** Identificación de los símbolos matemáticos empleados.

Un punto esencial cuando trabajamos con redes neuronales es la elección del número apropiado de neuronas a fines de lograr un abordaje óptimo. En nuestro trabajo, hemos implementado un modelo con 5 neuronas y otro con 10 neuronas para cada prototipo de datos. Para monitorizar la existencia de un posible patrón de clasificación, agrupamos algunas características actigráficas relacionadas para llevar a cabo la clasificación de acuerdo a valores clave. Trabajamos con 4 prototipos:

- El primer prototipo incluyó el *tiempo asumido de sueño*, el *tiempo real de sueño* y la *eficiencia de sueño*.
- El segundo prototipo estuvo compuesto por el *tiempo real despierto*, el *porcentaje de tiempo real despierto*, los *episodios de despertar* y el *principal episodio de despertar*.
- El tercer prototipo se componía de los *minutos de inmovilidad*, el *porcentaje de tiempo inmóvil* y los *episodios de sueño*.
- Finalmente, el cuarto prototipo incluyó el *principal episodio de sueño* y la *latencia de sueño*.

Mencionamos el hecho de que cada uno de estos prototipos corresponde a una red neuronal diferente. Cada red está entrenada de acuerdo a unos valores de entrada que se le han aplicado, valores obtenidos mediante el actígrafo bajo unas condiciones concretas. Estos valores son los que hacen que la red adquiera unos valores concretos en cada uno de sus componentes computacionales, que son los que permiten hacer la clasificación en diferentes clústers. Como mencionábamos previamente, esta red puede ser mejorada cualitativamente en términos de precisión y eficiencia mediante una fase de entrenamiento más extensa, es decir, mediante la introducción de más valores de entrada de la misma índole. Este hecho hace de esta metodología una herramienta muy útil para futuros trabajos relacionados con esta temática.

### 5.7. Intervención terapéutica.

En aquellos pacientes del G-AT que cumplieron criterios de tratamiento farmacológico y, por supuesto, no existió contraindicación alguna, iniciamos tratamiento con MTF de liberación prolongada OROS® 22:78 (*Concerta®*), *RS Melatonina Rubió®* en sobres

bucodispersables de 1 mg y el suplemento *RS DHA/EPA Rubió*® en comprimidos. Explicamos a los pacientes y a sus padres (y/o tutores legales) las razones para su administración, los beneficios terapéuticos esperables a corto y largo plazo, las normas de administración e informamos de posibles efectos secundarios que podían aparecer y debían ser vigilados. Se les proporcionó un número de teléfono para contactar en caso de cualquier duda.

**a) *Metilfenidato en cápsulas de liberación prolongada OROS*® 22:78 (*Concerta*®):**

Iniciamos tratamiento con una dosis ligeramente menor a 1mg/kg/día (aproximadamente 0,7 mg/kg/día), en un comprimido administrado por la mañana, aumentando a 1mg/kg/día a la semana si la tolerancia era adecuada, hasta lograr eficacia y control clínico.

**b) *RS Melatonina Rubió*® en sobres bucodispersables de 1 mg:**

Explicamos a los padres que el paciente debía ingerir inicialmente el contenido de un sobre 30 minutos antes de irse a dormir. En caso de existir un trastorno del sueño, se modificaría posteriormente la dosis y forma de administración.

**c) *RS DHA/EPA Rubió*® en comprimidos:**

La posología consistió en la ingesta de un comprimido por la mañana. La composición de los comprimidos establecida por el fabricante era de 70 mg de EPA y 250 mg de DHA.

## **5.8. Método estadístico.**

El análisis descriptivo de los resultados fue expresado en forma de media y desviación estándar (media  $\pm$  DE).

Durante la primera fase del proyecto (grupos control y con trastornos del sueño), el análisis comparativo entre grupos para los resultados actigráficos y del perfil de producción y excreción de melatonina se llevó a cabo por medio de un test paramétrico de comparación múltiple de medias, esto es, un análisis de la varianza (ANOVA). En aquellas situaciones en las que encontramos un valor para la ( $F$ ) experimental superior al correspondiente teórico (distribución  $F$  de Fisher-Snedecor), se procedió al análisis posterior de la ANOVA, en cuyo caso hicimos uso del test de Bonferroni.

Durante la segunda fase del proyecto (grupos de pacientes con TDAH), el análisis comparativo entre grupos para las variables actigráficas, antropométricas y analíticas, precisó de la aplicación de la prueba paramétrica  $t$  de Student dada la distribución normal de las muestras, que fue previamente confirmada a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las comparaciones entre los grupos G-AT y G-DT, se realizó un análisis comparativo de medias para muestras apareadas, mientras que para las comparaciones entre los grupos G-AT/G-R y G-DT/G-R, fue llevado a cabo un análisis para muestras independientes. Para las comparaciones de los percentiles de atención (test EMAV) se hizo uso de pruebas no paramétricas, como la prueba  $U$  de Mann-Whitney para muestras independientes, y la prueba de la suma de rangos con signo de Wilcoxon para muestras apareadas. En el caso de los datos empleados en el modelo de red neuronal, el método estadístico utilizado fue el análisis de componentes principales (PCA), a fin de reducir la dimensionalidad del conjunto de datos.

El programa de análisis estadístico empleado fue Statgraphics Centurion versión XVII. El nivel de significación estadística fue establecido para un nivel de  $\alpha$  igual al 5% (0,05).

## **5.9. Protocolo de actuación.**

### **5.9.1. Primera fase del proyecto (grupos control y con trastornos del sueño).**

**5.9.1.1. Primera visita: visita preliminar.**

▪ Una vez se comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión según el grupo de estudio al que perteneciese el paciente (G-C o G-TS), se concretó una reunión con éste y los familiares para informarles acerca de las características del estudio, beneficios y posibles riesgos de los procedimientos. Una vez comprendida la información y tras preguntar todas las posibles cuestiones al respecto, se procedió a la obtención del consentimiento informado libre y voluntariamente por parte de los padres y/o tutores legales del menor (y del propio paciente si éste tenía 12 años o más).

- Se llevó a cabo una determinación somatométrica básica (peso, talla).
- Se les proporcionó un número de teléfono para contactar en caso de cualquier duda y se acordó la fecha de la siguiente visita para realizar la extracción analítica, la recogida de orina y la colocación del actígrafo.

**5.9.1.2. Segunda visita: extracción analítica, recogida de orina y actigrafía.**

Durante la segunda visita, que precisó el ingreso hospitalario del paciente durante 24 horas, procedimos, tanto en el G-C como en el G-TS, a:

- Realizar una extracción analítica para la determinación de los niveles plasmáticos de melatonina. Con el fin de aproximarnos al perfil de secreción de cada paciente y comprobar la presencia de variación circadiana, realizamos 6 determinaciones equidistantes en el tiempo (a las 09:00h, 13:00 horas, 17:00 horas, 21:00 horas, 01:00 horas y 05:00 horas).
- Recolectar la orina durante 24 horas en 2 periodos de 12 horas: diurno, de 09:00 a 21:00 horas, y nocturno, de 21:00 horas a 09:00 horas del día siguiente. De esta forma pudimos determinar los niveles del metabolito 6s-aMT en orina.
- Al alta del paciente le colocamos un actígrafo que debió llevar puesto durante 1 semana, cumpliendo las normas de utilización explicadas.

**5.9.1.3. Tercera visita: administración de placebo (grupo con trastornos del sueño).**

▪ En aquel subconjunto seleccionado (14 pacientes) de sujetos del G-TS con alteraciones en la producción, el ritmo de secreción de melatonina o desplazamiento de la acrofase, se convocó una cita para entregarles el producto placebo (preparado por el Servicio de Farmacia del hospital) que habían de ingerir durante 1 semana, antes de proceder al ensayo con melatonina.

- Se les colocó un actígrafo que habían de portar durante 3 días y se les explicó cómo realizar la recogida de orina de 24 horas en su domicilio una vez finalizado el periodo de tratamiento con placebo.

**5.9.1.4. Cuarta visita: ensayo con melatonina (grupo con trastornos del sueño).**

▪ En esta visita recogimos las muestras de orina y el actígrafo de aquellos pacientes del G-TS que recibieron placebo.

▪ A estos 14 pacientes les explicamos las normas de administración de melatonina y posibles efectos secundarios, animándoles a contactar en caso de cualquier duda o consulta. La dosis era de 3 mg, ingeridos 30 minutos antes de irse a dormir y durante 3 meses consecutivos.

▪ Finalmente, concretamos con los pacientes la fecha de la última visita una vez finalizado el ensayo terapéutico con melatonina.

**5.9.1.5. Quinta visita: extracción analítica, recogida de orina y actigrafía post-tratamiento con melatonina (grupo con trastornos del sueño).**

De forma similar a la segunda visita, en el control tras el tratamiento con melatonina, ingresamos al paciente durante 24 horas para realizar extracción analítica, nueva recogida de orina de 24 horas y, al alta, colocar de nuevo el actígrafo durante 1 semana.



### **5.9.2. Segunda fase del proyecto (pacientes con TDAH).**

A los pacientes remitidos a nuestra consulta con la sospecha de presentar un TDAH se les aplicó un protocolo de actuación para llegar a un diagnóstico correcto del problema, detectar la presencia de comorbilidades y dar cumplimiento a los objetivos propuestos. Protocolo de control y seguimiento que describimos a continuación.

#### **5.9.2.1. Primera visita: visita preliminar.**

La denominamos así por ser previa a la inclusión de los pacientes en nuestro estudio. Como hemos descrito en el capítulo anterior, en ella procedimos a:

- Realizar una historia clínica y exploración física completas, además de reunir pruebas e informes previos aportados por el gabinete de orientación psicopedagógica escolar.
- Obtener datos somatométricos de primer orden y constantes vitales.
- Solicitar una determinación analítica básica y un perfil psicométrico y neuropsicológico (K-BIT, *NICHQ Vanderbilt* versión para padres y profesores, BRIEF, SCAS, CDI y EMAV).

Tras estos resultados preliminares, si una vez comprobados el cumplimiento de los criterios de selección para participar en el proyecto y, tras informar adecuadamente al paciente y/o familiares de sus características y su finalidad, obtuvimos el correspondiente consentimiento informado, procedimos a la inclusión del sujeto en nuestro estudio (G-AT).

El resto de procedimientos que a continuación mencionamos fueron llevados a cabo conforme a las consideraciones éticas y legales anteriormente descritas.

#### **5.9.2.2. Segunda visita: medición del perfil de ácidos grasos y actigrafía.**

Se informó apropiadamente a los pacientes y/o familiares de cada uno de los pasos a realizar en cada visita, ofreciéndoles la posibilidad de preguntar cualquier duda que pudiera surgir, especialmente en relación al tratamiento, tanto de forma presencial como por vía telefónica. En esta visita procedimos a:

- Determinar la composición corporal mediante la báscula Tanita®.
- Realizar extracción analítica específica para determinación de ácidos grasos.
- Entregar el diario de sueño y la versión reducida del cuestionario PSQ para su cumplimentación y entrega a la semana.
- Aplicar la versión de la escala de atención EMAV adecuada a la edad.
- Colocar un actígrafo activado en la muñeca, insistiendo en las normas de utilización y en la importancia de llevarlo colocado el mayor tiempo posible. El actígrafo fue retirado a los 7 días.
- Entregar la prescripción de la medicación Concerta® y las muestras de RS melatonina® y RS DHA/EPA®, explicando forma de administración, posibles efectos adversos y subrayando que el tratamiento debía ser iniciado una vez transcurridos los 7 días de colocación del actígrafo.
- Contactar con los pacientes a las 2 semanas de comenzar el tratamiento para comprobar efectos adversos y tolerancia a la medicación.

#### **5.9.2.3. Tercera visita: control del mes.**

Es la visita control al mes de comenzar el tratamiento (*grupo post-tratamiento*). En ella volvimos a reevaluar tolerancia a la medicación, efectos adversos y evolución conductual y académica referida por los padres y profesores. Durante la misma repetimos aquellos procedimientos previos necesarios para establecer comparaciones entre los grupos G-AT/G-DT y tratar de responder a los objetivos de nuestro estudio:

- Obtener de nuevo datos somatométricos de primer orden y determinar la composición corporal mediante la báscula Tanita®.

- Repetir extracción analítica básica y específica para determinación de ácidos grasos.
- Repetir la realización del test de evaluación de la atención EMAV.
- Colocación de nuevo del actígrafo programado durante 7 días.

#### **5.9.2.4. Cuarta visita: valoración clínica global.**

En esta revisión se hizo una valoración clínica completa para evaluar la eficacia global del tratamiento multimodal y tolerancia a la medicación.

El protocolo de actuación descrito fue aquél seguido para los pacientes del G-AT/G-DT. En el caso de los pacientes del G-R el protocolo fue similar, aunque sólo se realizó una única medición en el tiempo. En estos sujetos la historia clínica y exploración física iniciales, así como la batería de pruebas psicométricas y neuropsicológicas, fueron realizados anteriormente al comienzo del estudio. Ya en tratamiento farmacológico y posteriormente a la obtención del consentimiento informado tras comprobar el cumplimiento de los criterios de selección, se concretó una visita para realizar una valoración antropométrica y de los compartimentos corporales, llevar a cabo una extracción analítica (perfil de ácidos grasos en suero), colocar el actígrafo durante 1 semana y aplicar el test de atención EMAV y el diario y cuestionario de sueño.

Finalmente, queda mencionar que el trabajo que presentamos constituye la segunda fase de un proyecto a largo plazo en el que se hará un seguimiento a medio y largo plazo de la muestra seleccionada (tercera fase del proyecto), con otras intervenciones suplementarias que incluyen: 1) Mantener la dosis de MTF en rangos terapéuticos uniformes (1-1,2 mg/kg) durante un periodo más prolongado; 2) Aumentar la dosis de melatonina a 3 mg; y 3) Mantener los aportes de DHA/EPA al menos durante 12 semanas. Por otra parte, en aquellos niños diagnosticados de trastornos del sueño, se completará el estudio, se tipificará el trastorno de acuerdo a los sistemas de clasificación establecidos y se realizará un abordaje terapéutico específico del problema.



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS

### 6.1. Evaluación de los síntomas del TDAH, las funciones ejecutivas y la atención.

A todos los pacientes de la segunda fase del proyecto (G-AT y G-R) se les realizó el cuestionario de Vanderbilt, la escala BRIEF, la hoja de datos de convivencia, el inventario CDI y la escala SCAS durante la etapa de evaluación preliminar, como complemento dentro del protocolo diagnóstico inicial del TDAH<sup>77</sup>. En el caso de los pacientes del grupo en revisión (G-R), estas pruebas se llevaron a cabo en su respectivo momento, antes de iniciar nuestro estudio.

En el caso de la escala EMAV, se administró a los pacientes con TDAH antes (G-AT) y al mes después de iniciar tratamiento con MTF, melatonina y ácidos grasos  $\omega$ -3 (G-DT), así como a los pacientes del G-R mientras recibían tratamiento exclusivo con MTF. Esto nos permitió establecer comparaciones entre los percentiles de atención (CA y AS) de los distintos grupos de estudio.

En este apartado analizaremos los resultados del cuestionario de Vanderbilt, la escala BRIEF, la escala EMAV y la hoja de datos de convivencia, reservando el análisis de las puntuaciones del CDI y la escala SCAS para el apartado de comorbilidades.

#### 6.1.1. Cuestionario NICHQ Vanderbilt: grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).

Como hemos comentado previamente, el cuestionario NICHQ Vanderbilt es un cuestionario específico de evaluación de los síntomas del TDAH (inatención e hiperactividad), que además permite el despistaje de otras comorbilidades asociadas, como síntomas emocionales (ansiedad/depresión), rasgos conductuales (TC) y oposicionistas-desafiantes (TOD)<sup>758</sup>.

En nuestro estudio empleamos tanto la versión para padres<sup>747</sup> como para profesores<sup>748</sup>, cuyos resultados se muestran en las (Tablas 6.1 y 6.2). En la (Tabla 6.1) representamos, sucesivamente, el número de caso (primera columna), el número de ítems señalados como 2 ó 3 referidos a déficit atencional (segunda columna), hiperactividad (tercera columna), TOD (cuarta columna), TC (quinta columna), síntomas emocionales (ansiedad/depresión) (sexta columna) y el resultado orientativo en función de las puntuaciones obtenidas (séptima columna). La (Tabla 6.2) tiene una estructura similar, aunque al representar los datos obtenidos en la versión para profesores no distingue separadamente entre ítems referidos a rasgos oposicionistas-desafiantes y los que aluden a un posible trastorno de conducta. En todos los casos, al menos 1 de los ítems 48 a 55 fue puntuado como 4 ó 5. Señalamos en negrita las puntuaciones superiores o iguales a 6 para déficit atencional y/o hiperactividad, e iguales o superiores a 3 para TOD, TC y/o ansiedad/depresión. En letra cursiva reseñamos aquellos pacientes en revisión (G-R).

A modo de resumen, y considerando en conjunto la muestra de 40 pacientes (G-AT y G-R), describimos lo siguiente:

#### a) Versión para padres (Tabla 6.1):

- Según las puntuaciones de esta versión del cuestionario de Vanderbilt, 22 de los 40 pacientes (55%) pertenecieron al subtipo inatento (TDAH-I), 16 (40%) al subtipo combinado (TDAH-C) y los restantes 2 pacientes (5%) al subtipo hiperactivo-impulsivo (TDAH-HI).
- Los rasgos OD pudieron presentarse en 5 de los 40 pacientes (12,50%), quienes señalaron positivamente 3 o más ítems relativos a los síntomas del TOD. De estos 5 pacientes, 3 (67%) pudieron manifestar también síntomas emocionales, ya que presentaron puntuaciones iguales o superiores a 3 en las cuestiones relativas a síntomas ansioso-depresivos.

**b) Versión para profesores (Tabla 6.2):**

▪ Según las puntuaciones de esta versión del cuestionario de Vanderbilt, 24 de los 40 pacientes (60%) pertenecieron al subtipo inatento (TDAH-I), 14 (35%) al subtipo combinado (TDAH-C) y los restantes 2 pacientes (5%) al subtipo hiperactivo-impulsivo (TDAH-HI).

▪ Rasgos propios de un TOD/TC pudieron ser presentados por 4 de los 40 pacientes (10%), quienes señalaron positivamente 3 ó más ítems relativos a síntomas conductuales/oposicionistas-desafiantes. También 4 pacientes (10%) pudieron manifestar síntomas emocionales, ya que presentaron puntuaciones iguales o superiores a 3 en las cuestiones relativas a síntomas ansioso-depresivos. 1 de los pacientes obtuvo una puntuación de 3 para rasgos OD/TC y síntomas ansioso-depresivos.

Por tanto, ambas versiones coincidieron en un 60% de los pacientes para los rasgos oposicionistas-desafiantes, en un 20% para los rasgos ansioso-depresivos y en un 95% para el subtipo de TDAH. Los 2 pacientes en los que no coincidieron para el subtipo de TDAH fueron finalmente diagnosticados de un subtipo combinado en base a los síntomas manifestados en el plano social y familiar y a la valoración clínica realizada en la consulta.

**Tabla 6.1.** Puntuación obtenida por cada paciente de los grupos G-AT y G-R en los subgrupos de ítems del cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para padres y resultado orientativo. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Caso Nº | DA (ítems 1-9) | HI (ítems 10-18) | OD (ítems 19-26) | TC (ítems 27-40) | Ansiedad/ Depresión (ítems 41-47) | Resultado orientativo                                      |
|---------|----------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|--|
| 1       | 9/9            | 2/9              | 1/8              | 0/14             | 2/7                               | <b>TDAH-I</b>  |
| 2       | 8/9            | 5/9              | 1/8              | 0/14             | 0/7                               | <b>TDAH-I</b>  |
| 3       | 9/9            | 7/9              | 7/8              | 0/14             | 3/7                               | <b>TDAH-C</b><br>Posibles rasgos OD y síntomas emocionales |
| 4       | 7/9            | 5/9              | 1/8              | 1/14             | 1/7                               | <b>TDAH-I</b>  |
| 5       | 8/9            | 0/9              | 0/8              | 1/14             | 1/7                               | <b>TDAH-I</b>  |
| 6       | 9/9            | 0/9              | 2/8              | 0/14             | 4/7                               | <b>TDAH-I</b><br>Posibles síntomas emocionales             |
| 7       | 8/9            | 0/9              | 1/8              | 0/14             | 1/7                               | <b>TDAH-I</b>  |
| 8       | 6/9            | 5/9              | 0/8              | 0/14             | 0/7                               | <b>TDAH-I</b>  |
| 9       | 9/9            | 9/9              | 8/8              | 1/14             | 2/7                               | <b>TDAH-C</b><br>Posibles rasgos OD                        |
| 10      | 8/9            | 3/9              | 4/8              | 1/14             | 3/7                               | <b>TDAH-I</b><br>Posibles rasgos OD y síntomas emocionales |
| 11      | 6/9            | 6/9              | 1/8              | 1/14             | 0/7                               | <b>TDAH-C</b>  |
| 12      | 6/9            | 5/9              | 3/8              | 2/14             | 0/7                               | <b>TDAH-I</b><br>Posibles rasgos OD                        |
| 13      | 8/9            | 9/9              | 2/7              | 1/14             | 2/7                               | <b>TDAH-C</b>  |
| 14      | 7/9            | 0/9              | 0/8              | 0/14             | 0/7                               | <b>TDAH-I</b>  |
| 15      | 7/9            | 1/9              | 1/8              | 0/14             | 1/7                               | <b>TDAH-I</b>  |
| 16      | 7/9            | 6/9              | 1/8              | 0/14             | 1/7                               | <b>TDAH-C</b>  |
| 17      | 9/9            | 8/9              | 1/8              | 2/14             | 1/7                               | <b>TDAH-C</b>  |
| 18      | 9/9            | 8/9              | 1/8              | 2/14             | 1/7                               | <b>TDAH-C</b>  |
| 19      | 9/9            | 5/9              | 2/8              | 1/14             | 1/7                               | <b>TDAH-I</b>  |
| 20      | 9/9            | 1/9              | 4/8              | 1/14             | 3/7                               | <b>TDAH-I</b><br>Posibles rasgos OD y síntomas emocionales |
| 21      | 8/9            | 1/9              | 2/8              | 1/14             | 1/7                               | <b>TDAH-I</b>  |
| 22      | 8/9            | 6/9              | 2/8              | 2/14             | 0/7                               | <b>TDAH-C</b>  |
| 23      | 6/9            | 5/9              | 2/8              | 0/14             | 0/7                               | <b>TDAH-I</b>  |

|    |     |     |     |      |     |   |
|----|-----|-----|-----|------|-----|---|
| 24 | 9/9 | 5/9 | 2/8 | 1/14 | 5/7 | <b>TDAH-I</b><br>Posibles síntomas<br>emocionales |
| 25 | 9/9 | 7/9 | 2/8 | 2/14 | 2/7 | <b>TDAH-C</b>                                     |
| 26 | 8/9 | 3/9 | 2/8 | 2/14 | 2/7 | <b>TDAH-I</b>                                     |
| 27 | 3/9 | 7/9 | 2/8 | 2/14 | 2/7 | <b>TDAH-HI</b>                                    |
| 28 | 8/9 | 3/9 | 2/8 | 2/14 | 2/7 | <b>TDAH-I</b>                                     |
| 29 | 7/9 | 4/9 | 0/8 | 0/14 | 1/7 | <b>TDAH-I</b>                                     |
| 30 | 6/9 | 1/9 | 2/8 | 0/14 | 1/7 | <b>TDAH-I</b>                                     |
| 31 | 6/9 | 8/9 | 2/8 | 2/14 | 1/7 | <b>TDAH-C</b>                                     |
| 32 | 6/9 | 6/9 | 2/8 | 2/14 | 1/7 | <b>TDAH-C</b>                                     |
| 33 | 6/9 | 6/9 | 2/8 | 2/14 | 1/7 | <b>TDAH-C</b>                                     |
| 34 | 7/9 | 6/9 | 1/8 | 1/14 | 1/7 | <b>TDAH-C</b>                                     |
| 35 | 7/9 | 6/9 | 2/8 | 1/14 | 1/7 | <b>TDAH-C</b>                                     |
| 36 | 8/9 | 6/9 | 0/8 | 2/14 | 0/7 | <b>TDAH-C</b>                                     |
| 37 | 8/9 | 6/9 | 0/8 | 0/14 | 1/7 | <b>TDAH-C</b>                                     |
| 38 | 9/9 | 5/9 | 2/8 | 1/14 | 2/7 | <b>TDAH-I</b>                                     |
| 39 | 3/9 | 6/9 | 0/8 | 1/14 | 0/7 | <b>TDAH-HI</b>                                    |
| 40 | 9/9 | 1/9 | 0/8 | 0/14 | 2/7 | <b>TDAH-I</b>                                     |

**Notas al pie de tabla:** Señalamos en negrita las puntuaciones superiores o iguales a 6 para déficit atencional y/o hiperactividad, e iguales o superiores a 3 para TOD, TC y/o ansiedad/depresión. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (DA=déficit atencional) (HI=hiperactividad) (OD=oposicionista-desafiante) (TC=trastorno de conducta) (TDAH-I=TDAH de predominio inatento) (TDAH-C=TDAH de presentación combinada) (TDAH-HI=TDAH de predominio hiperactivo-impulsivo).

**Tabla 6.2.** Puntuación obtenida por cada paciente de los grupos G-AT y G-R en los subgrupos de ítems del cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para profesores y resultado orientativo. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Caso N° | DA (ítems 1-9) | HI (ítems 10-18) | TC/OD (ítems 19 a 28) | Ansiedad/Depresión (ítems 41-47) | Resultado orientativo   |
|---------|----------------|------------------|-----------------------|----------------------------------|---|
| 1       | 6/9            | 0/9              | 0/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-I</b>   |
| 2       | 9/9            | 5/9              | 0/10                  | 3/7                              | <b>TDAH-I</b><br>Posibles síntomas<br>emocionales             |
| 3       | 8/9            | 1/9              | 3/10                  | 3/7                              | <b>TDAH-I</b><br>Posibles rasgos OD y<br>síntomas emocionales |
| 4       | 6/9            | 0/9              | 1/10                  | 1/7                              | <b>TDAH-I</b>   |
| 5       | 6/9            | 0/9              | 0/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-I</b>   |
| 6       | 6/9            | 0/9              | 0/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-I</b>   |
| 7       | 6/9            | 0/9              | 0/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-I</b>   |
| 8       | 6/9            | 0/9              | 0/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-I</b>   |
| 9       | 9/9            | 6/9              | 1/10                  | 2/7                              | <b>TDAH-C</b>   |
| 10      | 6/9            | 1/9              | 0/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-I</b>   |
| 11      | 6/9            | 6/9              | 2/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-C</b>   |
| 12      | 6/9            | 0/9              | 7/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-I</b><br>Posibles rasgos OD                           |
| 13      | 9/9            | 6/9              | 1/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-C</b>   |
| 14      | 9/9            | 2/9              | 2/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-I</b>   |
| 15      | 8/9            | 4/9              | 2/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-I</b>   |
| 16      | 6/9            | 2/9              | 2/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-I</b>   |
| 17      | 6/9            | 6/9              | 2/10                  | 0/7                              | <b>TDAH-C</b>   |
| 18      | 8/9            | 7/9              | 1/10                  | 1/7                              | <b>TDAH-C</b>   |
| 19      | 7/9            | 3/9              | 1/10                  | 1/7                              | <b>TDAH-I</b>   |

|           |            |            |             |            |                                      |
|-----------|------------|------------|-------------|------------|--------------------------------------|
| <b>20</b> | <b>9/9</b> | 5/9        | <b>5/10</b> | 2/7        | <b>TDAH-I</b>                        |
|           |            |            |             |            | <i>Posibles rasgos OD</i>            |
| <b>21</b> | <b>7/9</b> | 2/9        | 1/10        | 2/7        | <b>TDAH-I</b>                        |
| <b>22</b> | <b>7/9</b> | <b>6/9</b> | 1/10        | 1/7        | <b>TDAH-C</b>                        |
| <b>23</b> | <b>6/9</b> | 0/9        | 0/10        | <b>4/7</b> | <b>TDAH-I</b>                        |
|           |            |            |             |            | <i>Posibles síntomas emocionales</i> |
| <b>24</b> | <b>7/9</b> | 0/9        | 0/10        | 0/7        | <b>TDAH-I</b>                        |
| <b>25</b> | <b>7/9</b> | <b>6/9</b> | 2/10        | 0/7        | <b>TDAH-C</b>                        |
| <b>26</b> | <b>7/9</b> | 2/9        | 2/10        | 0/7        | <b>TDAH-I</b>                        |
| <b>27</b> | 4/9        | <b>6/9</b> | 2/10        | 0/7        | <b>TDAH-HI</b>                       |
| <b>28</b> | <b>6/9</b> | 3/9        | 2/10        | 0/7        | <b>TDAH-I</b>                        |
| <b>29</b> | <b>6/9</b> | 3/9        | 0/10        | 0/7        | <b>TDAH-I</b>                        |
| <b>30</b> | <b>6/9</b> | 1/9        | 0/10        | <b>5/7</b> | <b>TDAH-I</b>                        |
|           |            |            |             |            | <i>Posibles síntomas emocionales</i> |
| <b>31</b> | <b>6/9</b> | <b>7/9</b> | <b>3/10</b> | 1/7        | <b>TDAH-C</b>                        |
| <b>32</b> | <b>6/9</b> | <b>6/9</b> | 2/10        | 1/7        | <b>TDAH-C</b>                        |
| <b>33</b> | <b>6/9</b> | <b>6/9</b> | 2/10        | 1/7        | <b>TDAH-C</b>                        |
| <b>34</b> | <b>7/9</b> | <b>6/9</b> | 2/10        | 0/7        | <b>TDAH-C</b>                        |
| <b>35</b> | <b>7/9</b> | <b>6/9</b> | 2/10        | 0/7        | <b>TDAH-C</b>                        |
| <b>36</b> | <b>7/9</b> | <b>6/9</b> | 2/10        | 0/7        | <b>TDAH-C</b>                        |
| <b>37</b> | <b>6/9</b> | <b>6/9</b> | 2/10        | 1/7        | <b>TDAH-C</b>                        |
| <b>38</b> | <b>6/9</b> | 0/9        | 0/10        | 0/7        | <b>TDAH-I</b>                        |
| <b>39</b> | 2/9        | <b>6/9</b> | 0/10        | 0/7        | <b>TDAH-HI</b>                       |
| <b>40</b> | <b>7/9</b> | 0/9        | 0/10        | 0/7        | <b>TDAH-I</b>                        |

**Notas al pie de tabla:** Señalamos en negrita las puntuaciones superiores o iguales a 6 para déficit atencional y/o hiperactividad, e iguales o superiores a 3 para TOD, TC y/o ansiedad/depresión. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (DA=déficit atencional) (HI=hiperactividad) (OD=oposicionista-desafiante) (TC=trastorno de conducta) (TDAH-I=TDAH de predominio inatento) (TDAH-C=TDAH de presentación combinada) (TDAH-HI=TDAH de predominio hiperactivo-impulsivo).

### 6.1.2. Behavior Rating Inventory of Executive Functions (escala BRIEF): grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).

Este cuestionario de conducta nos permitió la valoración de las funciones ejecutivas<sup>1270</sup>. En nuestro estudio empleamos la versión para padres, cuyos resultados representamos en la (Tabla 6.3). En esta tabla mostramos, sucesivamente, el número de caso (primera columna), las puntuaciones directas (PD), T-score (T) y las puntuaciones centiles (PC) obtenidas en la subescala de *inhibición* (segunda columna), *flexibilidad* (tercera columna), *control emocional* (cuarta columna), el índice BRI (quinta columna), la subescala de *iniciativa* (sexta columna), *memoria de trabajo* (séptima columna), *planificación* (octava columna), *organización de materiales* (novena columna), el índice MI (décima columna), GEC (undécima columna), y las subescalas de *inconsistencia* (I) y *negatividad* (N) (duodécima y decimotercera columnas, respectivamente). Señalamos en negrita las puntuaciones T-score superiores a 65 y, en letra cursiva, los pacientes pertenecientes al G-R.

A continuación, realizamos un análisis descriptivo de los resultados de la escala BRIEF obtenidos en nuestro estudio, considerando las puntuaciones T-score superiores a 65 (elevadas en relación a la población de referencia<sup>1257</sup>) para cada subescala e índice en función del sexo, el subtipo de TDAH y la edad. En relación a la edad, dividimos la muestra en 2 subgrupos, preadolescentes (7 a 11 años) y adolescentes (12 a 15 años de edad), hallando 29 y 11 pacientes en cada uno de ellos, respectivamente.

**a) Inhibición (Tabla 6.3):**

El T-score medio fue de  $66 \pm 13,75$ . El número de pacientes con un T-score superior a 65 para la subescala de *inhibición* fue de 22 (55%).

- En relación al sexo, las puntuaciones T-score superiores a 65 fueron obtenidas por un 53% (7/13) de las mujeres y un 55% (15/27) de los varones.
- Según edad, un 52% (15/29) de los pacientes entre 7 y 11 años alcanzó un T-score superior a 65, mientras que lo mismo ocurrió en cerca del 64% (7/11) de los sujetos con edades comprendidas entre 12 y 15 años.
- Por subtipos de TDAH, el porcentaje de pacientes con una puntuación T-score mayor de 65 fue de 62,50% (10/16) para el subtipo combinado y de 45,45% (10/22) para el inatento.

**b) Flexibilidad (Tabla 6.3):**

El T-score medio fue de  $67 \pm 11,30$ . De la muestra de 40 pacientes, 19 (47,50%) obtuvieron un T-score superior a 65 para esta subescala.

- En cuanto al sexo, un 52% (14/27) de los varones frente a un 38,50% (5/13) de las mujeres obtuvo una puntuación T-score superior a 65 en esta subescala.
- Respecto a la edad, un 45% (13/29) de los sujetos entre 7 y 11 años logró una puntuación T-score mayor de 65, mientras que este porcentaje fue de 54,54% (6/11) para aquellos con edades comprendidas entre 12 y 15 años.
- En relación al subtipo, aproximadamente un 56% (9/16) de los pacientes del subtipo combinado frente a un 36,40% (8/22) de los del subtipo inatento obtuvo un T-score por encima de 65 en la subescala de *flexibilidad*.

**c) Control emocional (Tabla 6.3):**

El T-score medio fue de  $63 \pm 16$ . El número de pacientes con T-score superior a 65 para esta subescala fue de 22 (55%).

- Según sexo, un 60% (16/27) de los varones frente a aproximadamente un 46% (6/13) de las mujeres obtuvo un T-score mayor de 65.
- En relación a la edad, las puntuaciones T-score superiores a 65 fueron alcanzadas por un 55% (16/29) de los pacientes entre 7 y 11 años y por un 54,54% (6/11) de los sujetos con edades comprendidas entre 12 y 15 años.
- Respecto al subtipo, alrededor de un 81% (13/16) de los sujetos del subtipo combinado y de un 41% (9/22) de los del subtipo inatento obtuvo puntuaciones T-score superiores a 65 en la subescala de *control emocional*.

**d) BRI (Tabla 6.3):**

El T-score medio fue de  $67,60 \pm 14,0$ . El número de pacientes con T-score superior a 65 para esta subescala fue de 25 (62,50%).

- Respecto al sexo, un 63% (17/27) de los varones obtuvo un T-score mayor de 65 frente a un 61,53% (8/13) de las mujeres.
- En relación a la edad, los porcentajes que alcanzaron un T-score superior a 65 fueron de un 62% (18/29) en los sujetos entre 7 y 11 años y de un 63,63% (7/11) en aquellos con edades comprendidas entre 12 y 15 años.
- En función del subtipo, el porcentaje de pacientes con puntuación mayor de 65 fue de 87,50% (14/16) en el subtipo combinado y de 50% (11/22) en el subtipo inatento.



**e) Iniciativa (Tabla 6.3):**

El T-score medio fue de  $68 \pm 10,30$ . El número de pacientes con T-score superior a 65 fue de 25 (62,50%).

- En relación al sexo, cerca de un 70% (9/13) de las mujeres frente a un 60% (16/27) de los varones obtuvo puntuaciones T-score superiores a 65.
- Según la edad, una mayoría de pacientes (82%, 9/11) entre 12 y 15 años alcanzó un T-score mayor de 65 en comparación con un 55% (16/29) de sujetos entre 7 y 11 años.
- Respecto al subtipo, estas puntuaciones se alcanzaron en un 68,75% (11/16) de pacientes del subtipo combinado y en un 63,63% (14/22) de los del subtipo inatento.

**f) Memoria de trabajo (Tabla 6.3):**

El T-score medio fue de  $76 \pm 8,25$ . Una destacada mayoría de nuestra muestra, 36 de los 40 pacientes (90%), obtuvo un T-score de más de 65 en esta subescala.

- Según el sexo, un 100% (13/13) de las mujeres frente a un 85% (23/27) de los varones alcanzó un T-score superior a 65.
- En base a la edad, un 91% (10/11) de los sujetos con edades comprendidas entre 12 y 15 años y un 90% (26/29) de los pacientes entre 7 y 11 años obtuvo un T-score mayor de 65.
- En cuanto al subtipo, las puntuaciones superiores a 65 se alcanzaron en un 93,75% (15/16) de los pacientes del subtipo combinado y en un 95,45% (21/22) de los del subtipo inatento.

**g) Planificación (Tabla 6.3):**

El T-score medio fue de  $74 \pm 6,33$ . El número de pacientes que obtuvo un T-score superior a 65 fue de 35 (87,50%).

- Según el sexo, estas puntuaciones fueron obtenidas por un 100% (13/13) de las mujeres frente a un 82% (22/27) de los varones.
- Por edad, un 90% (26/29) de los sujetos de 7 a 11 años de edad alcanzó un T-score superior a 65 en comparación con un 82% (9/11) de los de edad comprendida entre 12 y 15 años.
- En relación al subtipo, una puntuación T-score mayor de 65 fue lograda por un 93,75% (15/16) de los pacientes del subtipo combinado y un 91% (21/22) de aquéllos del subtipo inatento.

**h) Organización de materiales (Tabla 6.3):**

El T-score medio fue de  $65,5 \pm 7,38$ . El número de pacientes que obtuvo un T-score superior a 65 en esta subescala fue de 28 (70%).

- Respecto al sexo, un 76,92% (10/13) de las mujeres frente a un 67% (18/27) de los varones obtuvo una puntuación T-score superior a 65 en esta subescala.
- En relación a la edad, un 76% (22/29) de pacientes entre 7 y 11 años logró esta puntuación en comparación con un 54,54% (6/11) de sujetos de 12 a 15 años de edad.
- Respecto al subtipo, un 68,75% (11/16) de pacientes del subtipo combinado alcanzó esta puntuación frente a un 68,20% (15/22) de sujetos del subtipo inatento.

**i) Monitorización (Tabla 6.3):**

El T-score medio resultó ser de  $62,50 \pm 6,40$ . Un número de 14 pacientes (35%) puntuó más de 65 para el T-score de esta subescala.

- Respecto al sexo, esta puntuación fue obtenida por un 31% (4/13) de las mujeres frente a un 37% (10/27) de los varones.

▪ En relación a la edad, un 34,50% (10/29) de pacientes entre 7 y 11 años en comparación con un 36,36% (4/11) de aquéllos entre 12 y 15 años obtuvo un T-score mayor de 65 en esta subescala.

▪ En cuanto al subtipo, esta puntuación fue alcanzada por un 37,50% (6/16) de sujetos del subtipo combinado y por un 36,36% (8/22) de aquéllos del subtipo inatento.

**j) MI (Tabla 6.3):**

El T-score medio fue de  $72,75 \pm 6,10$ . El número de nuestros pacientes que obtuvo un T-score superior a 65 en este índice fue de 35 (87,50%).

▪ Respecto al sexo, un 100% de las mujeres (13/13) frente a un 82% (22/27) de los varones obtuvo un T-score superior 65 para este índice.

▪ En relación a la edad, un 86,21% (25/29) de sujetos entre 7 y 11 años alcanzó esta puntuación en comparación con un 91% (10/11) de pacientes de 12 a 15 años de edad.

▪ Respecto al subtipo, un 87,50% (14/16) de sujetos del subtipo combinado y un 95,45% (21/22) de los del subtipo inatento puntuó más de 65.

**k) GEC (Tabla 6.3):**

El T-score medio fue de  $72,40 \pm 6,51$ . El número de pacientes con un T-score superior a 65 para este índice global fue de 33 (82,50%).

▪ En relación al sexo, la puntuación superior a 65 fue alcanzada por un 85% (11/13) de las mujeres de la muestra y por un 82% (22/27) de los varones.

▪ Según la edad, un 79,31% (23/29) de los sujetos con edades comprendidas entre 7 y 11 años alcanzó esta puntuación en comparación con un 91% (10/11) de aquéllos entre 12 y 15 años.

▪ Por subtipos, cerca de un 94% (15/16) de pacientes del subtipo combinado obtuvo un T-score total superior a 65 frente a un 72,72% (16/22) de sujetos del subtipo inatento.

**l) Inconsistencia (I) (Tabla 6.3):**

Se considera la existencia de un elevado grado de inconsistencia en las respuestas si esta escala puntúa 7 o más<sup>1270</sup>. En todos los casos las puntuaciones para esta escala fueron inferiores a 7.

**ll) Negatividad (N) (Tabla 6.3):**

En ningún caso las puntuaciones en este escala fueron superiores a 4, admitido como el punto de corte a partir del cual consideramos que las respuestas dadas son inusualmente negativas<sup>1270</sup>.

**Tabla 6.3.** Puntuaciones directas, T-score y puntuaciones centiles obtenidas por los pacientes de los grupos G-AT y G-R en cada una de las subescalas e índices del BRIEF versión para padres. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Caso Nº | Inhibición |    |    | Flexibilidad |           |    | Control emocional |           |    | BRI |           |    |
|---------|------------|----|----|--------------|-----------|----|-------------------|-----------|----|-----|-----------|----|
|         | PD         | T  | PC | PD           | T         | PC | PD                | T         | PC | PD  | T         | PC |
| 1       | 13         | 44 | 38 | 14           | 57        | 59 | 14                | 45        | 39 | 41  | 47        | 46 |
| 2       | 17         | 57 | 80 | 12           | 50        | 62 | 10                | 36        | 5  | 39  | 47        | 46 |
| 3       | 18         | 60 | 84 | 21           | <b>77</b> | 98 | 24                | <b>67</b> | 92 | 63  | <b>69</b> | 92 |
| 4       | 17         | 60 | 86 | 15           | 63        | 92 | 16                | 51        | 65 | 48  | 58        | 83 |
| 5       | 15         | 55 | 77 | 18           | <b>74</b> | 97 | 15                | 49        | 56 | 48  | 58        | 83 |
| 6       | 11         | 45 | 49 | 16           | <b>69</b> | 97 | 13                | 48        | 61 | 40  | 53        | 71 |

|    |    |           |    |    |           |    |    |           |    |    |           |    |
|----|----|-----------|----|----|-----------|----|----|-----------|----|----|-----------|----|
| 7  | 10 | 42        | 36 | 15 | 65        | 91 | 10 | 41        | 32 | 35 | 47        | 55 |
| 8  | 10 | 37        | 14 | 13 | 53        | 74 | 10 | 36        | 6  | 33 | 39        | 16 |
| 9  | 30 | <b>89</b> | 99 | 15 | 59        | 86 | 22 | 62        | 88 | 67 | <b>73</b> | 95 |
| 10 | 17 | 63        | 90 | 17 | <b>72</b> | 98 | 23 | <b>72</b> | 97 | 57 | <b>72</b> | 96 |
| 11 | 17 | 63        | 90 | 17 | <b>72</b> | 98 | 30 | <b>89</b> | 99 | 64 | <b>80</b> | 99 |
| 12 | 28 | <b>86</b> | 99 | 15 | 63        | 91 | 28 | <b>85</b> | 99 | 71 | <b>85</b> | 99 |
| 13 | 30 | <b>80</b> | 99 | 21 | <b>80</b> | 98 | 26 | <b>73</b> | 98 | 77 | <b>82</b> | 99 |
| 14 | 23 | <b>73</b> | 98 | 16 | <b>67</b> | 96 | 20 | 64        | 92 | 59 | <b>71</b> | 96 |
| 15 | 18 | <b>66</b> | 91 | 14 | 61        | 86 | 21 | <b>67</b> | 95 | 53 | <b>68</b> | 93 |
| 16 | 18 | 60        | 86 | 20 | <b>81</b> | 99 | 25 | <b>77</b> | 98 | 63 | <b>76</b> | 97 |
| 17 | 27 | <b>75</b> | 98 | 17 | <b>67</b> | 96 | 28 | <b>76</b> | 98 | 72 | <b>77</b> | 98 |
| 18 | 30 | <b>80</b> | 99 | 19 | <b>73</b> | 97 | 25 | <b>71</b> | 96 | 74 | <b>79</b> | 99 |
| 19 | 24 | <b>74</b> | 97 | 20 | <b>74</b> | 97 | 20 | 58        | 82 | 64 | <b>70</b> | 94 |
| 20 | 23 | <b>73</b> | 98 | 24 | <b>95</b> | 99 | 23 | <b>72</b> | 97 | 70 | <b>84</b> | 99 |
| 21 | 22 | <b>71</b> | 97 | 22 | <b>88</b> | 99 | 23 | <b>72</b> | 97 | 67 | <b>80</b> | 99 |
| 22 | 25 | <b>71</b> | 96 | 22 | <b>84</b> | 99 | 23 | 65        | 91 | 70 | <b>75</b> | 97 |
| 23 | 18 | <b>66</b> | 91 | 11 | 51        | 65 | 10 | 41        | 32 | 39 | 52        | 68 |
| 24 | 19 | 63        | 88 | 15 | 63        | 91 | 17 | 56        | 76 | 21 | 62        | 90 |
| 25 | 20 | 60        | 85 | 15 | 60        | 85 | 25 | <b>69</b> | 96 | 60 | 65        | 93 |
| 26 | 18 | <b>66</b> | 91 | 15 | 65        | 91 | 15 | 53        | 70 | 48 | 62        | 86 |
| 27 | 29 | <b>88</b> | 99 | 20 | <b>81</b> | 99 | 30 | <b>91</b> | 99 | 79 | <b>94</b> | 99 |
| 28 | 12 | 42        | 34 | 15 | 60        | 85 | 10 | 36        | 6  | 37 | 43        | 32 |
| 29 | 12 | 45        | 42 | 15 | 59        | 86 | 10 | 36        | 5  | 37 | 45        | 36 |
| 30 | 21 | <b>70</b> | 94 | 14 | 59        | 84 | 27 | <b>78</b> | 98 | 62 | <b>73</b> | 96 |
| 31 | 27 | <b>83</b> | 99 | 16 | <b>67</b> | 96 | 27 | <b>83</b> | 99 | 70 | <b>84</b> | 99 |
| 32 | 21 | <b>68</b> | 95 | 13 | 56        | 75 | 27 | <b>83</b> | 99 | 61 | <b>74</b> | 96 |
| 33 | 27 | <b>82</b> | 98 | 15 | 59        | 86 | 26 | <b>71</b> | 96 | 68 | <b>74</b> | 96 |
| 34 | 22 | <b>69</b> | 94 | 15 | 59        | 86 | 24 | <b>67</b> | 92 | 61 | <b>68</b> | 92 |
| 35 | 22 | 64        | 92 | 15 | 60        | 85 | 24 | <b>67</b> | 92 | 61 | <b>66</b> | 94 |
| 36 | 27 | <b>86</b> | 99 | 20 | <b>81</b> | 99 | 28 | <b>80</b> | 98 | 75 | <b>87</b> | 99 |
| 37 | 22 | 64        | 94 | 12 | 50        | 66 | 17 | 51        | 64 | 51 | 57        | 80 |
| 38 | 25 | <b>77</b> | 97 | 21 | <b>77</b> | 98 | 26 | <b>71</b> | 96 | 72 | <b>78</b> | 98 |
| 39 | 27 | <b>75</b> | 98 | 21 | <b>81</b> | 99 | 27 | <b>73</b> | 98 | 75 | <b>80</b> | 99 |
| 40 | 13 | 47        | 56 | 12 | 50        | 62 | 15 | 47        | 47 | 40 | 48        | 50 |

**Tabla 6.3.** Puntuaciones directas, T-score y puntuaciones centiles obtenidas por los pacientes de los grupos G-AT y G-R en cada una de las subescalas e índices del BRIEF versión para padres (continuación). *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Nº | Iniciativa |           |    | Memoria de trabajo |           |    | Planificación |           |    | Organización materiales |           |    | Monitorización |           |    |
|----|------------|-----------|----|--------------------|-----------|----|---------------|-----------|----|-------------------------|-----------|----|----------------|-----------|----|
|    | PD         | T         | PC | PD                 | T         | PC | PD            | T         | PC | PD                      | T         | PC | PD             | T         | PC |
| 1  | 15         | 56        | 79 | 28                 | <b>76</b> | 98 | 29            | <b>69</b> | 94 | 18                      | <b>71</b> | 99 | 14             | 47        | 42 |
| 2  | 16         | 62        | 89 | 25                 | <b>72</b> | 97 | 30            | <b>73</b> | 97 | 14                      | 57        | 77 | 14             | 52        | 67 |
| 3  | 21         | <b>78</b> | 98 | 22                 | <b>66</b> | 91 | 32            | <b>76</b> | 97 | 18                      | <b>69</b> | 99 | 18             | 64        | 89 |
| 4  | 16         | 63        | 89 | 22                 | <b>69</b> | 95 | 29            | <b>74</b> | 97 | 17                      | <b>67</b> | 95 | 16             | 61        | 88 |
| 5  | 16         | 63        | 89 | 23                 | <b>72</b> | 96 | 29            | <b>74</b> | 97 | 18                      | <b>70</b> | 99 | 18             | <b>67</b> | 93 |
| 6  | 19         | <b>73</b> | 99 | 28                 | <b>87</b> | 99 | 35            | <b>79</b> | 99 | 18                      | <b>72</b> | 99 | 18             | 65        | 96 |
| 7  | 24         | <b>89</b> | 99 | 23                 | <b>74</b> | 98 | 35            | <b>79</b> | 99 | 18                      | <b>72</b> | 99 | 18             | 65        | 96 |
| 8  | 24         | <b>84</b> | 99 | 23                 | 65        | 90 | 36            | <b>84</b> | 99 | 18                      | <b>71</b> | 99 | 18             | 59        | 83 |
| 9  | 18         | <b>68</b> | 95 | 24                 | <b>70</b> | 96 | 33            | <b>78</b> | 97 | 18                      | <b>69</b> | 99 | 17             | 61        | 86 |
| 10 | 17         | <b>66</b> | 93 | 29                 | <b>90</b> | 99 | 32            | <b>74</b> | 98 | 12                      | 55        | 78 | 17             | 62        | 93 |
| 11 | 17         | <b>66</b> | 93 | 29                 | <b>90</b> | 99 | 32            | <b>74</b> | 98 | 12                      | 55        | 78 | 17             | 62        | 93 |
| 12 | 17         | 62        | 85 | 27                 | <b>75</b> | 97 | 31            | <b>70</b> | 94 | 12                      | 52        | 65 | 17             | 60        | 84 |
| 13 | 23         | <b>84</b> | 99 | 30                 | <b>85</b> | 99 | 35            | <b>87</b> | 99 | 17                      | <b>69</b> | 96 | 19             | <b>66</b> | 96 |
| 14 | 21         | <b>73</b> | 97 | 28                 | <b>78</b> | 98 | 33            | <b>74</b> | 96 | 18                      | <b>69</b> | 99 | 19             | <b>66</b> | 93 |

|           |    |           |    |    |           |    |    |           |    |    |           |    |    |           |    |
|-----------|----|-----------|----|----|-----------|----|----|-----------|----|----|-----------|----|----|-----------|----|
| <b>15</b> | 16 | 63        | 89 | 20 | <b>66</b> | 93 | 23 | 58        | 79 | 14 | 60        | 83 | 14 | 54        | 71 |
| <b>16</b> | 23 | <b>79</b> | 99 | 30 | <b>82</b> | 99 | 35 | <b>77</b> | 99 | 18 | <b>69</b> | 99 | 21 | <b>72</b> | 97 |
| <b>17</b> | 17 | 63        | 88 | 30 | <b>80</b> | 99 | 32 | <b>75</b> | 98 | 16 | 64        | 92 | 21 | <b>69</b> | 98 |
| <b>18</b> | 19 | <b>71</b> | 96 | 28 | <b>80</b> | 98 | 29 | <b>74</b> | 97 | 12 | 53        | 69 | 17 | 60        | 88 |
| <b>19</b> | 19 | <b>71</b> | 97 | 28 | <b>79</b> | 98 | 29 | <b>71</b> | 96 | 12 | 51        | 62 | 17 | 61        | 86 |
| <b>20</b> | 19 | <b>68</b> | 94 | 27 | <b>75</b> | 97 | 35 | <b>77</b> | 99 | 18 | <b>69</b> | 99 | 21 | <b>72</b> | 97 |
| <b>21</b> | 20 | <b>70</b> | 96 | 27 | <b>75</b> | 97 | 30 | <b>69</b> | 93 | 18 | <b>69</b> | 99 | 21 | <b>72</b> | 97 |
| <b>22</b> | 20 | <b>72</b> | 98 | 27 | <b>74</b> | 98 | 30 | <b>71</b> | 97 | 18 | <b>71</b> | 99 | 21 | <b>69</b> | 98 |
| <b>23</b> | 19 | <b>73</b> | 99 | 28 | <b>87</b> | 99 | 27 | 65        | 91 | 14 | 60        | 83 | 13 | 51        | 59 |
| <b>24</b> | 17 | 62        | 85 | 28 | <b>78</b> | 98 | 34 | <b>76</b> | 98 | 18 | <b>69</b> | 99 | 18 | 63        | 90 |
| <b>25</b> | 17 | 63        | 88 | 20 | <b>80</b> | 99 | 34 | <b>80</b> | 99 | 18 | <b>71</b> | 99 | 18 | 59        | 83 |
| <b>26</b> | 22 | <b>83</b> | 99 | 30 | <b>93</b> | 99 | 34 | <b>77</b> | 99 | 18 | <b>72</b> | 99 | 20 | <b>71</b> | 99 |
| <b>27</b> | 15 | 56        | 78 | 20 | 60        | 87 | 25 | 60        | 83 | 18 | <b>69</b> | 99 | 15 | 54        | 69 |
| <b>28</b> | 20 | <b>72</b> | 98 | 30 | <b>80</b> | 99 | 33 | <b>77</b> | 99 | 18 | <b>71</b> | 99 | 20 | <b>66</b> | 96 |
| <b>29</b> | 22 | <b>81</b> | 99 | 30 | <b>83</b> | 99 | 33 | <b>78</b> | 97 | 18 | <b>69</b> | 99 | 20 | <b>69</b> | 97 |
| <b>30</b> | 12 | 50        | 59 | 24 | <b>74</b> | 97 | 32 | <b>80</b> | 98 | 10 | 46        | 43 | 17 | 64        | 91 |
| <b>31</b> | 12 | 47        | 52 | 28 | <b>78</b> | 98 | 34 | <b>76</b> | 98 | 18 | <b>69</b> | 99 | 18 | 63        | 90 |
| <b>32</b> | 16 | 59        | 83 | 21 | 62        | 91 | 28 | 65        | 91 | 16 | 63        | 87 | 16 | 57        | 78 |
| <b>33</b> | 20 | <b>74</b> | 97 | 25 | <b>72</b> | 97 | 32 | <b>76</b> | 97 | 18 | <b>69</b> | 99 | 18 | 64        | 89 |
| <b>34</b> | 18 | <b>68</b> | 95 | 25 | <b>72</b> | 97 | 30 | <b>73</b> | 97 | 18 | <b>69</b> | 99 | 18 | 64        | 89 |
| <b>35</b> | 18 | <b>66</b> | 93 | 25 | <b>69</b> | 96 | 30 | <b>71</b> | 97 | 18 | <b>71</b> | 99 | 18 | 59        | 83 |
| <b>36</b> | 20 | <b>76</b> | 98 | 28 | <b>84</b> | 99 | 34 | <b>84</b> | 99 | 18 | <b>70</b> | 99 | 18 | <b>67</b> | 93 |
| <b>37</b> | 13 | 50        | 62 | 24 | <b>67</b> | 95 | 31 | <b>73</b> | 98 | 11 | 49        | 45 | 20 | <b>66</b> | 96 |
| <b>38</b> | 22 | <b>81</b> | 99 | 29 | <b>81</b> | 98 | 33 | <b>78</b> | 97 | 18 | <b>69</b> | 99 | 21 | <b>72</b> | 99 |
| <b>39</b> | 12 | 47        | 49 | 20 | 58        | 81 | 24 | 58        | 83 | 18 | <b>71</b> | 99 | 15 | 50        | 54 |
| <b>40</b> | 19 | <b>71</b> | 97 | 26 | <b>74</b> | 98 | 32 | <b>76</b> | 97 | 18 | <b>69</b> | 99 | 15 | 55        | 73 |

**Tabla 6.3.** Puntuaciones directas, T-score y puntuaciones centiles obtenidas por los pacientes de los grupos G-AT y G-R en cada una de las subescalas e índices del BRIEF versión para padres (continuación). *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Nº        | MI         |           |    | GEC        |           |    | I | N |
|-----------|------------|-----------|----|------------|-----------|----|---|---|
|           | PD         | T         | PC | PD         | T         | PC |   |   |
| <b>1</b>  | 104        | <b>68</b> | 95 | 145        | 60        | 82 | 5 | 3 |
| <b>2</b>  | 99         | <b>66</b> | 91 | 138        | 59        | 80 | 6 | 4 |
| <b>3</b>  | 111        | <b>73</b> | 98 | 174        | <b>73</b> | 97 | 4 | 4 |
| <b>4</b>  | 100        | <b>70</b> | 94 | 148        | <b>67</b> | 92 | 2 | 4 |
| <b>5</b>  | 104        | <b>73</b> | 96 | 152        | <b>69</b> | 93 | 3 | 4 |
| <b>6</b>  | 118        | <b>79</b> | 99 | 158        | <b>72</b> | 96 | 3 | 4 |
| <b>7</b>  | 118        | <b>79</b> | 99 | 153        | <b>70</b> | 94 | 2 | 4 |
| <b>8</b>  | 119        | <b>78</b> | 99 | 152        | 63        | 90 | 4 | 4 |
| <b>9</b>  | 110        | <b>73</b> | 98 | 177        | <b>74</b> | 97 | 3 | 3 |
| <b>10</b> | 107        | <b>73</b> | 98 | 164        | <b>75</b> | 99 | 3 | 2 |
| <b>11</b> | <i>107</i> | <b>73</b> | 98 | <i>171</i> | <b>78</b> | 99 | 4 | 2 |
| <b>12</b> | 104        | <b>67</b> | 93 | 175        | <b>75</b> | 99 | 2 | 3 |
| <b>13</b> | 124        | <b>83</b> | 99 | 201        | <b>85</b> | 99 | 2 | 0 |
| <b>14</b> | 119        | <b>75</b> | 98 | 178        | <b>77</b> | 99 | 6 | 4 |
| <b>15</b> | 87         | 61        | 85 | 140        | 65        | 89 | 2 | 4 |
| <b>16</b> | 127        | <b>80</b> | 99 | 190        | <b>81</b> | 99 | 5 | 3 |
| <b>17</b> | 116        | <b>76</b> | 98 | 188        | <b>78</b> | 98 | 2 | 2 |
| <b>18</b> | 105        | <b>71</b> | 96 | 179        | <b>76</b> | 98 | 3 | 1 |
| <b>19</b> | <i>105</i> | <b>70</b> | 97 | <i>169</i> | <b>71</b> | 96 | 4 | 1 |
| <b>20</b> | 120        | <b>76</b> | 99 | 190        | <b>81</b> | 99 | 4 | 0 |
| <b>21</b> | 116        | <b>74</b> | 97 | 183        | <b>79</b> | 99 | 5 | 2 |
| <b>22</b> | 116        | <b>76</b> | 98 | 186        | <b>77</b> | 98 | 5 | 2 |
| <b>23</b> | 101        | <b>69</b> | 96 | 140        | 65        | 89 | 2 | 7 |

|           |     |           |    |     |           |    |   |   |
|-----------|-----|-----------|----|-----|-----------|----|---|---|
| <b>24</b> | 115 | <b>73</b> | 97 | 166 | <b>72</b> | 95 | 2 | 4 |
| <b>25</b> | 117 | <b>77</b> | 99 | 177 | <b>74</b> | 97 | 3 | 4 |
| <b>26</b> | 124 | <b>82</b> | 99 | 172 | <b>78</b> | 99 | 2 | 4 |
| <b>27</b> | 93  | 61        | 86 | 172 | <b>74</b> | 98 | 2 | 2 |
| <b>28</b> | 121 | <b>79</b> | 99 | 158 | <b>66</b> | 93 | 4 | 2 |
| <b>29</b> | 123 | <b>80</b> | 99 | 160 | <b>68</b> | 93 | 2 | 2 |
| <b>30</b> | 95  | <b>67</b> | 93 | 157 | <b>71</b> | 95 | 8 | 4 |
| <b>31</b> | 110 | <b>70</b> | 95 | 180 | <b>77</b> | 99 | 6 | 4 |
| <b>32</b> | 97  | 63        | 89 | 158 | <b>68</b> | 93 | 1 | 3 |
| <b>33</b> | 113 | <b>74</b> | 98 | 181 | <b>76</b> | 98 | 5 | 2 |
| <b>34</b> | 109 | <b>72</b> | 98 | 170 | <b>71</b> | 96 | 4 | 3 |
| <b>35</b> | 109 | <b>71</b> | 97 | 170 | <b>71</b> | 96 | 5 | 4 |
| <b>36</b> | 118 | <b>81</b> | 99 | 193 | <b>85</b> | 99 | 6 | 2 |
| <b>37</b> | 99  | 65        | 91 | 150 | 62        | 89 | 5 | 4 |
| <b>38</b> | 123 | <b>80</b> | 99 | 195 | <b>81</b> | 99 | 3 | 0 |
| <b>39</b> | 89  | 59        | 78 | 164 | <b>68</b> | 94 | 2 | 0 |
| <b>40</b> | 110 | <b>73</b> | 98 | 150 | 64        | 89 | 5 | 3 |

**Notas al pie de tabla:** Señalamos en negrita las puntuaciones T-score superiores a 65.

*Identificación de las abreviaturas empleadas:* (PD=puntuación directa) (T=T-score)

(PC=puntuación centil) (BRI=índice de regulación comportamental) (MI=índice de

metacognición) (GEC=composición ejecutiva global) (I=inconsistencia)

(N=negatividad).

### 6.1.3. Hoja de datos de convivencia: grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).

La (Tabla 6.4) muestra los datos de convivencia recogidos en la valoración inicial de nuestros pacientes. La primera columna hace referencia al número de caso. En la segunda y tercera columnas representamos, respectivamente, los familiares que convivían con el paciente y el número de personas que cohabitaban en el domicilio. A continuación, indicamos sucesivamente si el paciente fue o no adoptado (cuarta columna), el número de hermanos (quinta columna) y el sexo de los mismos (sexta columna), el orden de nacimiento (séptima columna), la presencia de hermanos con igual conducta (octava columna), la existencia de problemas de convivencia en la pareja (novena columna) y de dificultades económicas en el contexto familiar (décima columna), la presencia de problemas de sueño (undécima columna), de escapes de orina nocturnos (duodécima columna), la pérdida o no de cursos académicos (decimotercera columna), el nivel de sociabilidad (decimocuarta columna), habilidad en las actividades deportivas (decimoquinta columna), la existencia de otra enfermedad diagnosticada (decimosexta) y la ingesta de otra medicación (decimoséptima) distinta a los fármacos psicoestimulantes empleados para el TDAH (en el caso de los pacientes del G-R). Señalamos en letra cursiva aquellos 13 pacientes pertenecientes al G-R.

Resumimos a continuación los datos más relevantes extraídos de la (Tabla 6.4):

- Familiares con los que convivía el paciente: aproximadamente un 77,50% (31/40) de los pacientes convivía con ambos padres, mientras que un 12,5% (5/40) vivía con la madre o padre y su actual pareja, y el porcentaje restante convivía sólo con su madre.
- Número de personas que cohabitaban: los pacientes convivían con un número medio de personas entre 3 y 4.
- Adopción: sólo una paciente era adoptada, de la cual se desconocían sus antecedentes familiares.
- Número de hermanos: un 65% (26/40) de los pacientes tenía hermanos. De ellos, un 61,50% (16/26) tenía un único hermano, mientras que el 38,50% restante (10/26) tenía 2 hermanos.

- Orden de nacimiento: entre aquellos pacientes con hermanos, alrededor de un 46% (12/26) ocupaba el puesto de primogénito.
- Presencia de hermanos con igual conducta: acorde con lo descrito acerca de los antecedentes familiares en el capítulo de material (**Tabla 4.4**), un 7,50% (3/40) de los pacientes tenía hermanos con los mismos síntomas y diagnosticados de TDAH.
- Problemas de convivencia entre la pareja: el 5% (2/40) de los padres de nuestra muestra refirió la presencia de problemas de convivencia en la pareja.
- Problemas económicos: alrededor de un 30% (13/40) de los familiares de nuestros pacientes señaló la existencia de problemas económicos en el núcleo familiar.
- Problemas de sueño: en consonancia con los resultados aportados en el diario de sueño, un 25% (10/40) de los padres indicó la presencia de problemas de sueño, especialmente dificultad de conciliación.
- Escapes de orina nocturnos: fueron referidos en un 7,50% de los pacientes (3/40), como ya pudimos observar en la información clínica contenida en la (**Tabla 4.3**) del capítulo de material.
- Pérdida de curso escolar: alrededor de un 20% (8/40) había repetido un curso académico.
- Sociabilidad: la mayor parte de los pacientes (87,50%, 35/40) era descrita por sus padres como “muy” o “bastante” sociable.
- Agilidad en el deporte: la mayoría (72,50%, 29/40) de nuestros pacientes mostraba, según sus familiares, habilidades que los capacitaban para las actividades deportivas.
- Otras enfermedades y otros tratamientos: cerca de un 40% (15/40) refería la presencia de otras patologías, de las cuales casi un 27% (4/15) pertenecía a la esfera del neurodesarrollo: dislexia, epilepsia y TEA.

**Tabla 6.4.** Información de la hoja de datos de convivencia recogida en los pacientes G-AT y G-R. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Nº | Familiares con los que convive | Nº personas que conviven | Adopción  | Nº hermanos | Hermanos sexo M/F | Orden de nacimiento | Hermanos igual conducta |
|----|--------------------------------|--------------------------|-----------|-------------|-------------------|---------------------|-------------------------|
| 1  | Ambos padres                   | 5                        | No        | 2           | 1/1               | 3º                  | No                      |
| 2  | Madre                          | 2                        | Sí        | 0           | 0                 | Único               | No                      |
| 3  | Ambos padres                   | 4                        | No        | 1           | 1/0               | 2º                  | Sí                      |
| 4  | Ambos padres                   | 5                        | No        | 2           | 1/1               | 1º                  | Sí                      |
| 5  | Ambos padres                   | 5                        | No        | 2           | 1/1               | 2º                  | Sí                      |
| 6  | Ambos padres                   | 5                        | No        | 2           | 1/1               | 1º                  | No                      |
| 7  | Ambos padres                   | 4                        | No        | 1           | 0/1               | 1º                  | No                      |
| 8  | Ambos padres                   | 4                        | No        | 1           | 0/1               | 1º                  | No                      |
| 9  | Madre                          | 4                        | No        | 2           | 2/0               | 3º                  | No                      |
| 10 | Madre                          | 2                        | No        | 0           | 0                 | Único               | No                      |
| 11 | <i>Ambos padres</i>            | 3                        | <i>No</i> | 0           | 0                 | <i>Único</i>        | <i>No</i>               |
| 12 | Ambos padres                   | 4                        | No        | 1           | 0/1               | 1º                  | No                      |
| 13 | Ambos padres                   | 5                        | No        | 2           | 1/1               | 3º                  | No                      |
| 14 | Ambos padres                   | 4                        | No        | 1           | 0/1               | 2º                  | No                      |
| 15 | <i>Ambos padres</i>            | 4                        | <i>No</i> | 1           | 0/1               | 1º                  | <i>No</i>               |
| 16 | <i>Ambos padres</i>            | 4                        | <i>No</i> | 1           | 0/1               | 2º                  | <i>No</i>               |
| 17 | Madre y pareja actual          | 3                        | No        | 0           | 0                 | Único               | No                      |
| 18 | Madre y pareja actual          | 3                        | No        | 0           | 0                 | Único               | No                      |
| 19 | <i>Ambos padres</i>            | 3                        | <i>No</i> | 0           | 0                 | <i>Único</i>        | <i>No</i>               |
| 20 | <i>Ambos padres</i>            | 4                        | <i>No</i> | 1           | 0/1               | 1º                  | <i>No</i>               |

|    |                              |   |    |   |     |                |    |
|----|------------------------------|---|----|---|-----|----------------|----|
| 21 | <i>Ambos padres</i>          | 3 | No | 2 | 1/1 | 3 <sup>º</sup> | No |
| 22 | Ambos padres                 | 4 | No | 1 | 0/1 | 1 <sup>º</sup> | No |
| 23 | <i>Ambos padres</i>          | 5 | No | 2 | 2/0 | 3 <sup>º</sup> | No |
| 24 | <i>Ambos padres</i>          | 4 | No | 1 | 0/1 | 1 <sup>º</sup> | No |
| 25 | Ambos padres                 | 3 | No | 0 | 0   | Único          | No |
| 26 | <i>Ambos padres</i>          | 4 | No | 1 | 0/1 | 1 <sup>º</sup> | No |
| 27 | <i>Ambos padres</i>          | 3 | No | 2 | 1/1 | 3 <sup>º</sup> | No |
| 28 | Ambos padres                 | 3 | No | 0 | 0   | Único          | No |
| 29 | Ambos padres                 | 4 | No | 1 | 0/1 | 2 <sup>º</sup> | No |
| 30 | <i>Padre y pareja actual</i> | 4 | No | 1 | 0/1 | 2 <sup>º</sup> | No |
| 31 | Ambos padres                 | 2 | No | 1 | 1/0 | 1 <sup>º</sup> | No |
| 32 | <i>Ambos padres</i>          | 3 | No | 0 | 0   | Único          | No |
| 33 | <i>Ambos padres</i>          | 4 | No | 1 | 0/1 | 2 <sup>º</sup> | No |
| 34 | Ambos padres                 | 3 | No | 0 | 0   | Único          | No |
| 35 | Madre                        | 2 | No | 0 | 0   | Único          | No |
| 36 | Madre y pareja actual        | 3 | No | 0 | 0   | Único          | No |
| 37 | Madre y pareja actual        | 3 | No | 0 | 0   | Único          | No |
| 38 | Ambos padres                 | 4 | No | 1 | 1/0 | 1 <sup>º</sup> | No |
| 39 | Ambos padres                 | 3 | No | 0 | 0   | Único          | No |
| 40 | Ambos padres                 | 5 | No | 2 | 0/2 | 2 <sup>º</sup> | No |

**Tabla 6.4.** Información de la hoja de datos de convivencia recogida en los pacientes G-AT y G-R (continuación). *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Caso Nº | Problemas de convivencia en la pareja | Problemas económicos | Problemas de sueño                | Escapes de orina nocturnos | Pérdida de cursos escolares |
|---------|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 1       | No                                    | No                   | Dificultad de conciliación        | No                         | No                          |
| 2       | No                                    | No                   | No                                | No                         | No                          |
| 3       | No                                    | No                   | No                                | No                         | No                          |
| 4       | No                                    | No                   | No                                | No                         | No                          |
| 5       | No                                    | No                   | No                                | No                         | No                          |
| 6       | No                                    | No                   | No                                | No                         | No                          |
| 7       | No                                    | No                   | No                                | No                         | Sí                          |
| 8       | No                                    | No                   | No                                | No                         | Sí                          |
| 9       | No                                    | Sí                   | Duerme pocas horas                | No                         | No                          |
| 10      | No                                    | Sí                   | Dificultad de conciliación        | No                         | No                          |
| 11      | <i>No</i>                             | <i>No</i>            | <i>Dificultad de conciliación</i> | <i>No</i>                  | <i>No</i>                   |
| 12      | No                                    | No                   | No                                | No                         | No                          |
| 13      | No                                    | No                   | No                                | No                         | No                          |
| 14      | No                                    | No                   | No                                | No                         | Sí                          |
| 15      | <i>No</i>                             | <i>No</i>            | <i>No</i>                         | <i>No</i>                  | <i>No</i>                   |
| 16      | <i>Sí</i>                             | <i>Sí</i>            | <i>No</i>                         | <i>No</i>                  | <i>No</i>                   |
| 17      | No                                    | No                   | No                                | No                         | No                          |
| 18      | No                                    | No                   | No                                | No                         | No                          |
| 19      | <i>No</i>                             | <i>No</i>            | <i>No</i>                         | <i>No</i>                  | <i>No</i>                   |
| 20      | <i>No</i>                             | <i>No</i>            | <i>Dificultad de conciliación</i> | <i>No</i>                  | <i>No</i>                   |
| 21      | <i>No</i>                             | <i>No</i>            | <i>No</i>                         | <i>No</i>                  | <i>No</i>                   |
| 22      | No                                    | Sí                   | No                                | No                         | No                          |
| 23      | <i>No</i>                             | <i>No</i>            | <i>Dificultad de conciliación</i> | <i>No</i>                  | <i>Sí</i>                   |
| 24      | <i>Sí</i>                             | <i>Sí</i>            | <i>Despertares</i>                | <i>Sí</i>                  | <i>No</i>                   |

|    |           |           |                                   |           |           |
|----|-----------|-----------|-----------------------------------|-----------|-----------|
| 25 | No        | No        | No                                | No        | No        |
| 26 | <i>No</i> | <i>No</i> | <i>Dificultad de conciliación</i> | <i>No</i> | <i>No</i> |
| 27 | <i>No</i> | <i>Sí</i> | <i>No</i>                         | <i>Sí</i> | <i>No</i> |
| 28 | No        | Sí        | No                                | No        | Sí        |
| 29 | No        | No        | No                                | No        | No        |
| 30 | <i>No</i> | <i>No</i> | <i>Despertares</i>                | <i>No</i> | <i>Sí</i> |
| 31 | No        | Sí        | No                                | No        | No        |
| 32 | <i>No</i> | <i>Sí</i> | <i>No</i>                         | <i>No</i> | <i>Sí</i> |
| 33 | <i>No</i> | <i>No</i> | <i>No</i>                         | <i>No</i> | <i>No</i> |
| 34 | No        | Sí        | No                                | No        | No        |
| 35 | No        | Sí        | No                                | No        | No        |
| 36 | No        | No        | No                                | No        | No        |
| 37 | No        | No        | <i>Dificultad de conciliación</i> | No        | No        |
| 38 | No        | Sí        | No                                | Sí        | No        |
| 39 | No        | No        | No                                | No        | No        |
| 40 | No        | Sí        | No                                | No        | Sí        |

**Tabla 6.4.** Información de la hoja de datos de convivencia recogida en los pacientes G-AT y G-R (continuación). *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Caso Nº | Sociable        | Ágil en el deporte | Diagnóstico de otra enfermedad | Toma de otra medicación  |
|---------|-----------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------|
| 1       | Mucho           | Bastante           | No                             | No                       |
| 2       | Poco            | Poco               | Estrabismo                     | No                       |
| 3       | Bastante        | Poco               | No                             | No                       |
| 4       | Mucho           | Poco               | No                             | No                       |
| 5       | Mucho           | Poco               | No                             | No                       |
| 6       | Poco            | Poco               | No                             | No                       |
| 7       | Poco            | Bastante           | Asma                           | Broncodilatadores        |
| 8       | Mucho           | Bastante           | No                             | No                       |
| 9       | Mucho           | Bastante           | No                             | No                       |
| 10      | Bastante        | Mucho              | Alergia estacional             | No                       |
| 11      | <i>Mucho</i>    | <i>Mucho</i>       | <i>No</i>                      | <i>No</i>                |
| 12      | Mucho           | Bastante           | No                             | No                       |
| 13      | Bastante        | Bastante           | No                             | No                       |
| 14      | Mucho           | Bastante           | Estrabismo                     | No                       |
| 15      | <i>Mucho</i>    | <i>Bastante</i>    | <i>No</i>                      | <i>No</i>                |
| 16      | <i>Bastante</i> | <i>Bastante</i>    | <i>Asma</i>                    | <i>Broncodilatadores</i> |
| 17      | Mucho           | Bastante           | No                             | No                       |
| 18      | Poco            | Poco               | No                             | No                       |
| 19      | <i>Bastante</i> | <i>Poco</i>        | <i>No</i>                      | <i>No</i>                |
| 20      | <i>Bastante</i> | <i>Poco</i>        | <i>TEA</i>                     | <i>No</i>                |
| 21      | <i>Mucho</i>    | <i>Mucho</i>       | <i>No</i>                      | <i>No</i>                |
| 22      | Bastante        | Bastante           | No                             | No                       |
| 23      | <i>Poco</i>     | <i>Mucho</i>       | <i>Alergia estacional</i>      | <i>No</i>                |
| 24      | <i>Bastante</i> | <i>Mucho</i>       | <i>No</i>                      | <i>No</i>                |
| 25      | Bastante        | Bastante           | Asma                           | Broncodilatadores        |
| 26      | <i>Bastante</i> | <i>Mucho</i>       | <i>No</i>                      | <i>No</i>                |
| 27      | <i>Bastante</i> | <i>Bastante</i>    | <i>No</i>                      | <i>No</i>                |
| 28      | Bastante        | Poco               | No                             | No                       |
| 29      | Bastante        | Bastante           | Dislexia                       | No                       |
| 30      | <i>Mucho</i>    | <i>Mucho</i>       | <i>Dermatitis atópica</i>      | <i>No</i>                |
| 31      | Bastante        | Bastante           | No                             | No                       |
| 32      | <i>Bastante</i> | <i>Bastante</i>    | <i>No</i>                      | <i>No</i>                |
| 33      | <i>Bastante</i> | <i>Bastante</i>    | <i>Dislexia</i>                | <i>No</i>                |
| 34      | Bastante        | Bastante           | No                             | No                       |



|    |          |          |                        |                 |
|----|----------|----------|------------------------|-----------------|
| 35 | Bastante | Bastante | No                     | No              |
| 36 | Bastante | Poco     | Estrabismo             | No              |
| 37 | Bastante | Poco     | Astigmatismo           | No              |
| 38 | Mucho    | Mucho    | Miopía                 | No              |
| 39 | Mucho    | Mucho    | No                     | No              |
| 40 | Bastante | Bastante | Epilepsia de ausencias | Ácido valproico |

**Notas al pie de tabla:** *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (M=masculino) (F=femenino) (TEA=trastorno del espectro autista).

#### **6.1.4. Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV): grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

Como ya hemos comentado, esta escala nos permitió evaluar las capacidades o destrezas atencionales de nuestros pacientes en base a los valores de los índices de calidad atencional (CA) y atención sostenida (AS), obtenidos en función del número cometido de aciertos, errores y omisiones. Para los pacientes menores de 9 años empleamos la versión EMAV-1, y EMAV-2 para aquéllos con 9 o más años de edad. Puesto que aplicamos la escala en los pacientes antes (G-AT) y al mes después de iniciar tratamiento con MTF, melatonina y ácidos grasos  $\omega$ -3 (G-DT), nos permitió establecer comparaciones entre ambos grupos y también con el grupo de pacientes en revisión (G-R).

##### **6.1.4.1. Análisis descriptivo de los resultados de la Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV) en los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

En la (Tabla 6.5) representamos los resultados aportados por la escala EMAV de cada grupo de pacientes (G-AT, G-DT, G-R). En la primera columna representamos las variables analizadas: número de aciertos, de errores y omisiones, puntuaciones directas (PD) y centiles (PC) de calidad atencional y de atención sostenida. En la segunda columna ilustramos los resultados obtenidos (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) en el grupo de pacientes con TDAH antes de iniciar tratamiento (G-AT). En la tercera columna aportamos los resultados de estos mismos pacientes al mes de haber recibido tratamiento con MTF y ácidos grasos DHA/EPA (además de melatonina) (G-DT). Finalmente, en la cuarta columna ilustramos estos resultados para el G-R.

Por su parte, las (Tablas 6.6, 6.7 y 6.8) muestran la distribución (porcentaje) de pacientes en categorías atencionales según los percentiles de CA y AS en los grupos G-AT, G-DT y G-R, respectivamente. Si recordamos lo descrito en el capítulo de metodología, podemos distinguir:

- Pacientes con déficit atencional global: percentiles de CA y AS iguales o inferiores al percentil 20.
- Pacientes con baja calidad atencional y déficit de atención sostenida: aquéllos con un percentil de CA entre el 25 y el 40, y con un nivel de AS igual o inferior al percentil 20.
- Pacientes con baja atención sostenida y déficit de calidad atencional: se trató de aquellos sujetos con un nivel de CA inferior o igual al percentil 20, y con un percentil de AS entre el 25 y el 40.
- Pacientes con bajas calidad atencional y atención sostenida: aquellos sujetos con percentiles de ambas variables (CA y AS) entre el percentil 25 y el 40.
- Pacientes con calidad atencional normal y déficit de atención sostenida: nos referimos a aquellos pacientes con CA próxima o mayor al percentil 50, y con un nivel de AS que no superó el percentil 20.

f) Pacientes con atención sostenida normal y déficit de calidad atencional: a la inversa que los pacientes anteriores, se trató de aquellos sujetos con un nivel de AS cercano o superior al percentil 50, mientras que el nivel de CA no superó el percentil 20.

g) Pacientes con calidad atencional normal y baja atención sostenida: se trató de aquellos sujetos con CA próxima o mayor al percentil 50, mientras que el nivel de AS se situó entre los percentiles 25 y 40.

h) Pacientes con atención sostenida normal y baja calidad atencional: como podemos deducir, nos referimos a aquellos sujetos con AS próxima o superior al percentil 50 y un nivel de CA entre los percentiles 25 y 40.

i) Pacientes con un nivel atencional global compatible con la normalidad: se trató de los pacientes con niveles de CA y AS próximos o superiores al percentil 50.

**A continuación, resumimos los resultados más relevantes de este análisis descriptivo:**

❖ **Grupo antes de tratamiento (G-AT).**

Como podemos observar en la (Tabla 6.5), el G-AT mostró un percentil medio bajo de CA ( $32 \pm 32$ ), entre los percentiles 25 y 40, y un percentil medio deficitario de AS ( $12 \pm 18$ ), inferior al percentil 20.

Si atendemos a la (Tabla 6.6), casi un 50% (48,15%) de los pacientes ( $n=27$ ) presentó un déficit atencional global (percentiles de CA y AS iguales o inferiores al percentil 20). Del 50% restante, casi la mitad (22,22%) fue constituida por sujetos con un nivel de CA compatible con la normalidad (próximo o mayor al percentil 50) y déficit de AS (inferior o igual al percentil 20). En ningún paciente se observaron percentiles próximos o mayores a 50 para ambos índices.

❖ **Grupo después de tratamiento (G-DT).**

La principal diferencia que observamos en los valores atencionales de los pacientes al mes de recibir tratamiento con MTF y ácidos grasos DHA/EPA (junto a melatonina), fue un incremento de aproximadamente un 20% en el percentil medio de CA (Tabla 6.5), a expensas del aumento en el número de aciertos y la disminución en la cifra de omisiones y errores cometidos.

Respecto a la distribución de los pacientes en categorías atencionales (Tabla 6.7), observamos que el porcentaje de pacientes con valores deficitarios de ambos índices (CA y AS inferiores o iguales al percentil 20) se redujo en un 33% (14,81%), a expensas de un aumento del doble (44,44%) de aquéllos con un nivel de CA normal (percentil próximo o mayor al percentil 50) y déficit de AS (inferior o igual al percentil 20). Los porcentajes de pacientes con percentiles de atención más elevados aumentaron en general, como ocurrió con los sujetos con niveles normales de AS y déficit de CA, y con aquellos con valores normales de CA y percentiles bajos de AS (p25-40), que incrementaron casi el doble (7,41%) en relación a estas mismas categorías atencionales en el G-AT (3,70%). Por su parte, el porcentaje de pacientes con percentiles compatibles con la normalidad de ambos índices (CA y AS) aumentó a un 4%.

❖ **Grupo en revisión (G-R).**

Los pacientes del G-R ( $n=13$ ) presentaron el mayor número medio de aciertos (Tabla 6.5). Sin embargo, debido principalmente al incremento en el número de errores ( $4,38 \pm 15,81$ ), esto no se tradujo en aumentos notables de la media de CA, que siguió presentando un percentil bajo (entre 25 y 40), ni de la media de AS, cuyo percentil fue inferior al percentil 20.

En relación a la distribución de pacientes en las diversas categorías atencionales (Tabla 6.8), el perfil presentado por el G-R fue más parecido al mostrado ya para el G-AT. El porcentaje de pacientes con valores deficitarios de ambos índices (CA y AS inferiores o iguales al percentil 20) se redujo a la mitad (23,10%) en relación al del G-AT, a expensas de un

incremento en los porcentajes de sujetos con valores bajos (percentil 25-40) de CA y AS, y valor bajo de uno de los índices con déficit del otro. La distribución de los pacientes con valores normales de CA (próximos o mayores al percentil 50) y valores deficitarios o bajos de AS fue muy similar a la del G-AT.

**Tabla 6.5.** Resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de las variables de la escala atencional EMAV en cada uno de los grupos G-AT, G-DT y G-R.

| Variables EMAV | G-AT              | G-DT              | G-R                |
|----------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                | Media $\pm$ DE    | Media $\pm$ DE    | Media $\pm$ DE     |
| Aciertos       | 57,96 $\pm$ 41,96 | 78,28 $\pm$ 52,22 | 113,84 $\pm$ 29,70 |
| Errores        | 1,81 $\pm$ 5,015  | 0,68 $\pm$ 2,11   | 4,38 $\pm$ 15,81   |
| Omisiones      | 9,92 $\pm$ 14,68  | 6,20 $\pm$ 10,96  | 7,61 $\pm$ 4,29    |
| CA (PD)        | 0,64 $\pm$ 0,39   | 0,85 $\pm$ 0,17   | 0,84 $\pm$ 0,11    |
| CA (PC)        | 32 $\pm$ 32       | 51 $\pm$ 32       | 31 $\pm$ 22        |
| AS (PD)        | 0,27 $\pm$ 0,12   | 0,32 $\pm$ 0,11   | 0,36 $\pm$ 0,06    |
| AS (PC)        | 12 $\pm$ 18       | 15 $\pm$ 17       | 13 $\pm$ 13        |

**Tabla 6.6.** Distribución (porcentajes) de los pacientes del G-AT en las categorías atencionales según percentiles de los índices CA y AS.

| Categorías atencionales G-AT (n=27)      | % pacientes    |
|--|----------------|
| CA y AS $\leq$ p20                       | 48,15% (13/27) |
| CA p25-40 y AS $\leq$ p20                | 14,81% (4/27)  |
| AS p25-40 y CA $\leq$ p20                | 7,40% (2/27)   |
| CA y AS p25-40                           | 0%             |
| CA próximo o mayor a p50 y AS $\leq$ p20 | 22,22% (6/27)  |
| AS próximo o mayor a p50 y CA $\leq$ p20 | 3,70% (1/27)   |
| CA próximo o mayor a p50 y AS p25-40     | 3,70% (1/27)   |
| AS próximo o mayor a p50 y CA p25-40     | 0%             |
| CA y AS mayores o próximos a p50         | 0%             |

**Tabla 6.7.** Distribución (porcentajes) de los pacientes del G-DT en las categorías atencionales según percentiles de los índices CA y AS.

| Categorías atencionales G-DT (n=27)      | % pacientes    |
|--|----------------|
| CA y AS $\leq$ p20                       | 14,81% (4/27)  |
| CA p25-40 y AS $\leq$ p20                | 11,11% (3/27)  |
| AS p25-40 y CA $\leq$ p20                | 11,11% (3/27)  |
| CA y AS p25-40                           | 0%             |
| CA próximo o mayor a p50 y AS $\leq$ p20 | 44,44% (12/27) |
| AS próximo o mayor a p50 y CA $\leq$ p20 | 7,41% (2/27)   |
| CA próximo o mayor a p50 y AS p25-40     | 7,41% (2/27)   |
| AS próximo o mayor a p50 y CA p25-40     | 0%             |
| CA y AS mayores o próximos a p50         | 4% (1/27)      |

**Tabla 6.8.** Distribución (porcentajes) de los pacientes del G-R en las categorías atencionales según percentiles de los índices CA y AS.

| Categorías atencionales G-R (n=13) | % pacientes   |
|------------------------------------|---------------|
| CA y AS $\leq$ p20                 | 23,10% (3/13) |

|                                      |               |
|--------------------------------------|---------------|
| CA p25-40 y AS ≤ p20                 | 23,10% (3/13) |
| AS p25-40 y CA ≤ p20                 | 15,40% (2/13) |
| CA y AS p25-40                       | 7,70% (1/13)  |
| CA próximo o mayor a p50 y AS ≤ p20  | 23,10% (3/13) |
| AS próximo o mayor a p50 y CA ≤ p20  | 0%            |
| CA próximo o mayor a p50 y AS p25-40 | 7,70% (1/13)  |
| AS próximo o mayor a p50 y CA p25-40 | 0%            |
| CA y AS mayores o próximos a p50     | 0%            |

**Notas al pie de tabla:** Identificación de las abreviaturas empleadas: (G-AT=grupo antes de tratamiento) (G-DT=grupo después de tratamiento) (G-R=grupo en revisión) (n= número de pacientes de cada grupo de estudio) (DE=desviación estándar) (CA=calidad atencional) (AS=atención sostenida) (PD=puntuación directa) (PC=puntuación centil o percentil) (p=percentil).

#### 6.1.4.2. Análisis comparativo de los resultados de la Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV) en los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).

##### ❖ Análisis comparativo entre los resultados de las variables atencionales de los grupos antes de tratamiento (G-AT) y después de tratamiento (G-DT).

Al tratarse de variables que no seguían una distribución normal y de muestras apareadas (G-AT y G-DT), empleamos un análisis de comparación de medianas por medio de la prueba de la suma de rangos con signo de Wilcoxon (equivalente no paramétrica a la prueba t de Student para datos apareados<sup>1301</sup>). La (Tabla 6.9) muestra los resultados del análisis comparativo entre los grupos G-AT y G-DT, aportando las cifras del estadístico ( $W$ ) y de ( $p$ ) con el correspondiente valor de significación estadística ( $\alpha=0,05$ ).

**Tabla 6.9.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de la escala atencional EMAV entre los grupos G-AT y G-DT.

| Variables EMAV | G-AT              | G-DT              | Análisis comparativo<br>W/p |
|----------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|
|                | Media $\pm$ DE    | Media $\pm$ DE    |                             |
| Aciertos       | 57,96 $\pm$ 41,96 | 78,28 $\pm$ 52,22 | 437/0,069                   |
| Errores        | 1,81 $\pm$ 5,015  | 0,68 $\pm$ 2,11   | 310,50/0,510                |
| Omisiones      | 9,92 $\pm$ 14,68  | 6,20 $\pm$ 10,96  | 245,50/0,092                |
| CA (PD)        | 0,64 $\pm$ 0,39   | 0,85 $\pm$ 0,17   | <b>459,50/0,026</b>         |
| CA (PC)        | 32 $\pm$ 32       | 51 $\pm$ 32       | <b>459,50/0,026</b>         |
| AS (PD)        | 0,27 $\pm$ 0,12   | 0,32 $\pm$ 0,11   | 438,50/0,065                |
| AS (PC)        | 12 $\pm$ 18       | 15 $\pm$ 17       | 378/0,387                   |

Como era de esperar, los resultados de los índices atencionales habrían de mejorar en el grupo inicial (G-AT) al mes de recibir tratamiento con MTF y ácidos grasos  $\omega$ -3 (G-DT). En nuestro estudio, observamos un aumento del número medio de aciertos y una disminución de las cifras de errores y omisiones cometidos en los pacientes del G-DT, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p= N.S.$ ) (Tabla 6.9). El principal hallazgo fue un incremento significativo ( $p < 0,026$ ) de las puntuaciones directa y centil de CA en el grupo después de tratamiento. El percentil del índice AS también fue más elevado (de 12  $\pm$  18 a 15  $\pm$  17) en el G-DT, aunque no de forma significativa ( $p = N.S.$ ) (Tabla 6.9).

❖ **Análisis comparativo entre los resultados de las variables atencionales de los grupos antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).**

Puesto que se trataba de muestras independientes, llevamos a cabo un análisis de comparación de medianas por medio de la prueba U de Mann-Whitney (equivalente no paramétrico a la prueba t de Student para datos independientes<sup>1301</sup>). La (Tabla 6.10) representa los correspondientes valores del estadístico (*U*) y de (*p*) resultantes de la comparación entre las variables atencionales del grupo con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y del grupo con TDAH en tratamiento exclusivo con MTF (G-R).

Podemos observar que en los pacientes tratados con MTF el número medio de aciertos fue significativamente más elevado ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, apenas existieron diferencias entre las cifras directas y centiles de CA y AS ( $p = N.S.$ ), debido a que también se registró un incremento de las cifras medias de errores y omisiones en este mismo grupo (Tabla 6.10).

**Tabla 6.10.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de la escala atencional EMAV entre los grupos G-AT y G-R.

| Variables EMAV | G-AT<br>Media $\pm$ DE | G-R<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>U/p |
|----------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Aciertos       | 57,96 $\pm$ 41,96      | 113,84 $\pm$ 29,70    | <b>302/0,001</b>            |
| Errores        | 1,81 $\pm$ 5,015       | 4,38 $\pm$ 15,81      | 147/0,247                   |
| Omisiones      | 9,92 $\pm$ 14,68       | 7,61 $\pm$ 4,29       | 193,50/0,612                |
| CA (PD)        | 0,64 $\pm$ 0,39        | 0,84 $\pm$ 0,11       | 225,50/0,152                |
| CA (PC)        | 32 $\pm$ 32            | 31 $\pm$ 22           | 201,50/0,458                |
| AS (PD)        | 0,27 $\pm$ 0,12        | 0,36 $\pm$ 0,06       | 285,50/0,001                |
| AS (PC)        | 12 $\pm$ 18            | 13 $\pm$ 13           | 184,50/0,762                |

❖ **Análisis comparativo entre los resultados de las variables atencionales de los grupos después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

Al igual que en la comparación anterior, llevamos a cabo la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de medianas entre muestras independientes. Los resultados del análisis comparativo son mostrados en la (Tabla 6.11).

La diferencia principal entre las variables atencionales del grupo tratado con la combinación de MTF y DHA/EPA (G-DT) y el que recibió exclusivamente MTF (G-R), fue un número medio de omisiones significativamente menor en el primero ( $p < 0,032$ ). Las puntuaciones medias directas y centiles de CA y AS también fueron más elevadas en el G-DT, aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p = N.S.$ ).

**Tabla 6.11.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de la escala atencional EMAV entre los grupos G-DT y G-R.

| Variables EMAV | G-DT<br>Media $\pm$ DE | G-R<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>U/p |
|----------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Aciertos       | 78,28 $\pm$ 52,22      | 113,84 $\pm$ 29,70    | 223,50/0,062                |
| Errores        | 0,68 $\pm$ 2,11        | 4,38 $\pm$ 15,81      | 145/0,409                   |
| Omisiones      | 6,20 $\pm$ 10,96       | 7,61 $\pm$ 4,29       | <b>232/0,032</b>            |
| CA (PD)        | 0,85 $\pm$ 0,17        | 0,84 $\pm$ 0,11       | 123,50/0,235                |
| CA (PC)        | 51 $\pm$ 32            | 31 $\pm$ 22           | 105,50/0,081                |
| AS (PD)        | 0,32 $\pm$ 0,11        | 0,36 $\pm$ 0,06       | 202/0,230                   |
| AS (PC)        | 15 $\pm$ 17            | 13 $\pm$ 13           | 149/0,643                   |

## 6.2. Evaluación antropométrica y nutricional. Estudio de los compartimentos corporales en los pacientes con TDAH.

### 6.2.1. Evaluación antropométrica y de constantes vitales de los pacientes con TDAH.

A continuación realizamos un análisis descriptivo y comparativo entre los parámetros somatométricos de primer orden (peso, talla, IMC) y las constantes vitales (frecuencia cardíaca y tensión arterial) de los tres grupos de pacientes con TDAH de la segunda fase del proyecto: G-AT, G-DT y G-R.

#### 6.2.1.1. Análisis descriptivo de las variables antropométricas y constantes vitales en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).

La (Tabla 6.12) muestra los valores antropométricos y de constantes vitales de los tres grupos de pacientes. En la primera columna representamos los parámetros somatométricos de primer orden: peso, talla, IMC, tensiones arteriales sistólica (TAs) y diastólica (TAd) y frecuencia cardíaca (FC). En la segunda, tercera y cuarta columna representamos los valores medios  $\pm$  desviación estándar para cada una de estas variables en los grupos G-AT, G-DT y G-R, respectivamente. Salvo los valores de FC, expresados en latidos por minuto (lpm), el resto de resultados fueron presentados en forma de percentiles. Los percentiles de peso, talla e IMC según edad y sexo fueron determinados en base a las Curvas y Tablas de Crecimiento propuestas por los Estudios Longitudinal y Transversal de la Fundación Faustino Orbegozo<sup>1260</sup>, mientras que los de TAs y TAd se calcularon en función de los criterios propuestos por el National High Blood Pressure Education Program Working Group en 2004<sup>1262</sup>.

En relación al IMC, fue superior al percentil 95 para la edad y el sexo (límite a partir del cual se considera obesidad<sup>1302</sup>) en un 18,52% (5/27) de los pacientes del G-AT y en un 15% (4/27) de los del G-DT. En el G-R, un 15,40% (2/13) de los pacientes presentó un IMC superior al percentil 95 para la edad y el sexo.

Con respecto a las cifras de TAs/TAd y de FC, en ninguno de los 3 grupos superaron el percentil 90, límite a partir del cual se calificaría de prehipertensión según la guía clínica propuesta por el National Heart, Lung and Blood Institute<sup>1262</sup>.

**Tabla 6.12.** Resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros antropométricos y constantes vitales en los grupos G-AT, G-DT y G-R.

| <b>Variables antropométricas y constantes vitales</b> | <b>G-AT</b><br>Media $\pm$ DE | <b>G-DT</b><br>Media $\pm$ DE | <b>G-R</b><br>Media $\pm$ DE |
|---|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Peso (p)  | 50,22 $\pm$ 33,17             | 46,95 $\pm$ 30,74             | 53,54 $\pm$ 32,11            |
| Talla (p)   | 59,04 $\pm$ 30,18             | 60,30 $\pm$ 27,27             | 55,92 $\pm$ 30,70            |
| IMC (p)   | 45,22 $\pm$ 33,55             | 45,10 $\pm$ 35,0              | 49,54 $\pm$ 33,32            |
| TAs (p)   | 63,93 $\pm$ 17,46             | 64,39 $\pm$ 15,14             | 67,46 $\pm$ 15,58            |
| TAd (p)   | 49,0 $\pm$ 13,96              | 47,52 $\pm$ 14,50             | 51,15 $\pm$ 8,78             |
| FC (lpm)  | 80,63 $\pm$ 9,84              | 80,65 $\pm$ 9,33              | 80,77 $\pm$ 13,84            |

**Notas al pie de tabla:** Identificación de las abreviaturas empleadas: (G-AT=grupo antes de tratamiento) (G-DT=grupo después de tratamiento) (G-R=grupo en revisión) (p=percentil) (DE=desviación estándar) (IMC=índice de masa corporal) (TAs=tensión arterial sistólica) (TAd=tensión arterial diastólica) (FC=frecuencia cardíaca) (lpm=latidos por minuto).

**6.2.1.2. Análisis comparativo de las variables antropométricas y constantes vitales en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

❖ **Análisis comparativo de las variables antropométricas y constantes vitales en los grupos de pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y después de tratamiento (G-DT).**

Para llevar a cabo el análisis comparativo entre el grupo de pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y al mes de estar recibiendo MTF, ácidos grasos DHA/EPA y melatonina (G-DT), nos servimos de la prueba t de Student para comparación de medias entre datos apareados que siguen una distribución normal. La (Tabla 6.13) muestra los resultados del estadístico ( $t$ ) y de ( $p$ ) con el correspondiente valor de significación estadística ( $\alpha=0,05$ ). La prueba de Kolmogorov-Smirnov confirmó la distribución normal de ambas muestras.

No se observaron apenas diferencias entre los perfiles antropométricos y los percentiles medios de TA y FC de los grupos G-AT y G-DT. Aunque los pacientes del G-DT tuvieron un percentil medio de peso 3 puntos menor que los del G-AT, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p < 0,766$ ).

**Tabla 6.13.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de las variables antropométricas y constantes vitales entre los grupos G-AT y G-DT.

| Variables antropométricas y constantes vitales | G-AT              | G-DT              | Análisis comparativo t/p |
|--|-------------------|-------------------|--------------------------|
|  | Media $\pm$ DE    | Media $\pm$ DE    |                          |
| Peso (p)                                       | 50,22 $\pm$ 33,17 | 46,95 $\pm$ 30,74 | 0,354/0,724              |
| Talla (p)                                      | 59,04 $\pm$ 30,18 | 60,30 $\pm$ 27,27 | 0,154/0,877              |
| IMC (p)  | 45,22 $\pm$ 33,55 | 45,10 $\pm$ 35,0  | 0,013/0,988              |
| TAs (p)  | 63,93 $\pm$ 17,46 | 64,39 $\pm$ 15,14 | 0,092/0,927              |
| TAd (p)  | 49,0 $\pm$ 13,96  | 47,52 $\pm$ 14,50 | 0,362/0,718              |
| FC (lpm)                                       | 80,63 $\pm$ 9,84  | 80,65 $\pm$ 9,33  | 0,008/0,993              |

❖ **Análisis comparativo de las variables antropométricas y constantes vitales en los grupos de pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).**

La (Tabla 6.14) muestra los resultados del análisis comparativo entre las variables antropométricas y las constantes vitales de los pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y aquéllos tratados exclusivamente con MTF (G-R). En este caso llevamos a cabo una prueba t de Student para comparación de medias entre muestras independientes, además de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para confirmar la distribución normal de las muestras a comparar.

El IMC medio del G-R fue 3 percentiles mayor al del G-AT, a expensas de una ligera disminución de la talla media y un leve aumento del percentil medio de peso. Tanto los valores medios de TAs como de TAd fueron ligeramente más elevados en el G-R, aunque ninguna de estas diferencias alcanzó la significación estadística ( $p = N.S.$ ).

**Tabla 6.14.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de las variables antropométricas y constantes vitales entre los grupos G-AT y G-R.

| Variables antropométricas y constantes vitales | G-AT              | G-R               | Análisis comparativo t/p |
|--|-------------------|-------------------|--------------------------|
|  | Media $\pm$ DE    | Media $\pm$ DE    |                          |
| Peso (p)                                       | 50,22 $\pm$ 33,17 | 53,54 $\pm$ 32,11 | 0,299/0,766              |
| Talla (p)                                      | 59,04 $\pm$ 30,18 | 55,92 $\pm$ 30,70 | 0,304/0,762              |
| IMC (p)  | 45,22 $\pm$ 33,55 | 49,54 $\pm$ 33,32 | 0,382/0,704              |
| TAs (p)  | 63,93 $\pm$ 17,46 | 67,46 $\pm$ 15,58 | 0,613/0,543              |



|          |              |               |             |
|----------|--------------|---------------|-------------|
| TAd (p)  | 49,0 ± 13,96 | 51,15 ± 8,78  | 0,527/0,601 |
| FC (lpm) | 80,63 ± 9,84 | 80,77 ± 13,84 | 0,037/0,971 |

❖ **Análisis comparativo de las variables antropométricas y constantes vitales en los grupos de pacientes con TDAH después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

En este caso también llevamos a cabo un análisis de comparación de medias para datos independientes a través de la prueba t de Student, cuyos resultados mostramos en la (Tabla 6.15).

Las diferencias encontradas fueron similares a las halladas para la comparación entre los grupos G-AT y G-R, sin alcanzar ninguna de ellas la significación estadística ( $p = N.S.$ ).

**Tabla 6.15.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media ± desviación estándar) de las variables antropométricas y constantes vitales entre los grupos G-DT y G-R.

| Variables antropométricas y constantes vitales | G-DT          | G-R           | Análisis comparativo t/p |
|--|---------------|---------------|--------------------------|
|  | Media ± DE    | Media ± DE    |                          |
| Peso (p)                                       | 46,95 ± 30,74 | 53,54 ± 32,11 | 0,602/0,551              |
| Talla (p)                                      | 60,30 ± 27,27 | 55,92 ± 30,70 | 0,442/0,661              |
| IMC (p)  | 45,10 ± 35,0  | 49,54 ± 33,32 | 0,373/0,711              |
| TAs (p)  | 64,39 ± 15,14 | 67,46 ± 15,58 | 0,578/0,567              |
| TAd (p)  | 47,52 ± 14,50 | 51,15 ± 8,78  | 0,819/0,418              |
| FC (lpm)                                       | 80,65 ± 9,33  | 80,77 ± 13,84 | 0,030/0,976              |

**6.2.2. Evaluación de los compartimentos corporales en los pacientes con TDAH.**

Describimos y analizamos comparativamente los resultados obtenidos por medio de impedanciometría bioeléctrica (masa magra, masa grasa y agua corporal total) para los 3 grupos de pacientes: G-AT, G-DT y G-R. Excepto las cifras de agua corporal total (ACT), expresadas en kg, los resultados de masa magra y masa grasa fueron calculados en percentiles según sexo y edad de acuerdo a las gráficas de Casanova-Román et al.<sup>1265</sup> de 2004.

**6.2.2.1. Análisis descriptivo del estudio de los compartimentos corporales en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

La (Tabla 6.16) muestra los valores de composición corporal determinados por medio de impedanciometría bioeléctrica en los tres grupos de pacientes. En la primera columna representamos los tres compartimentos corporales medidos: masa magra, masa grasa y ACT. La segunda, tercera y cuarta columna ilustran los resultados (en forma de media ± desviación estándar) para los grupos G-AT, G-DT y G-R, respectivamente.

Sólo 1 paciente, perteneciente al G-R, presentó un percentil de masa grasa superior al percentil 97, quien, a su vez, mostró un IMC superior al percentil 95 para la edad y el sexo.

**Tabla 6.16.** Resultados (en forma de media ± desviación estándar) del estudio de la composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica en los grupos G-AT, G-DT y G-R.

| Compartimentos corporales | G-AT          | G-DT          | G-R           |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                           | Media ± DE    | Media ± DE    | Media ± DE    |
| Masa magra (p)            | 55,66 ± 27,16 | 55,08 ± 27,41 | 69,07 ± 29,48 |
| Masa grasa (p)            | 20,66 ± 30,66 | 17,23 ± 27,68 | 19,38 ± 30,79 |
| ACT (kg)                  | 20,85 ± 5,60  | 20,97 ± 6,11  | 27,79 ± 7,70  |

**Notas al pie de tabla:** Identificación de las abreviaturas empleadas: (G-AT=grupo antes de tratamiento) (G-DT=grupo después de tratamiento) (G-R=grupo en revisión) (p=percentil) (DE=desviación estándar) (p=percentil) (ACT=agua corporal total) (kg=kilogramos).



**6.2.2.2. Análisis comparativo del estudio de los compartimentos corporales en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

❖ **Análisis comparativo del estudio de los compartimentos corporales en los grupos de pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y después de tratamiento (G-DT).**

La (Tabla 6.17) muestra los resultados del análisis comparativo entre los valores de los compartimentos corporales del grupo con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y al mes después de recibir tratamiento con MTF y ácidos grasos  $\omega$ -3 (G-DT). Al igual que en el caso del análisis comparativo entre las variables antropométricas, llevamos a cabo una prueba t de Student para comparación de medias entre datos apareados. La prueba de Kolmogorov-Smirnov confirmó la distribución normal de ambas muestras.

Como podemos observar, apenas existieron diferencias en la medición de los compartimentos corporales entre ambos grupos. El percentil medio de masa grasa descendió ligeramente en el G-DT, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = N.S.$ ).

**Tabla 6.17.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) del estudio de la composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica entre los grupos G-AT y G-DT.

| Compartimentos corporales | G-AT<br>Media $\pm$ DE | G-DT<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>t/p |
|---------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Masa magra (p)            | 55,66 $\pm$ 27,16      | 55,08 $\pm$ 27,41      | 0,075/0,941                 |
| Masa grasa (p)            | 20,66 $\pm$ 30,66      | 17,23 $\pm$ 27,68      | 0,412/0,681                 |
| ACT (kg)                  | 20,85 $\pm$ 5,60       | 20,97 $\pm$ 6,11       | 0,076/0,939                 |

❖ **Análisis comparativo del estudio de los compartimentos corporales en los grupos de pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).**

Para realizar un análisis comparativo entre los pacientes con TDAH antes de recibir tratamiento (G-AT), y aquéllos en tratamiento exclusivo con MTF (G-R), nos servimos de la prueba t de Student para comparación de medias entre datos independientes, previa comprobación de la distribución normal de ambas muestras por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las cifras del estadístico ( $t$ ) y de ( $p$ ) con el correspondiente valor de significación estadística fueron mostradas en la última columna de la (Tabla 6.18).

Como podemos comprobar, los percentiles medios de masa grasa fueron similares entre ambos grupos. El G-R mostró un percentil medio de masa magra más elevado y un incremento estadísticamente significativo en las cifras medias de ACT ( $p < 0,002$ ) (Tabla 6.18).

**Tabla 6.18.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) del estudio de la composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica entre los grupos G-AT y G-R.

| Compartimentos corporales | G-AT<br>Media $\pm$ DE | G-R<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>t/p |
|---------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Masa magra (p)            | 55,66 $\pm$ 27,16      | 69,07 $\pm$ 29,48     | 1,423/0,162                 |
| Masa grasa (p)            | 20,66 $\pm$ 30,66      | 19,38 $\pm$ 30,79     | 0,123/0,902                 |
| ACT (kg)                  | 20,85 $\pm$ 5,60       | 27,79 $\pm$ 7,70      | <b>3,248/0,002</b>          |

❖ **Análisis comparativo del estudio de los compartimentos corporales en los grupos de pacientes con TDAH después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

En este caso volvimos a realizar un análisis de comparación de medias para datos independientes por medio de la prueba t de Student, cuyos resultados mostramos en la (Tabla 6.19).

Al igual que en la comparación anterior (G-AT/G-R), se observó un percentil medio de masa magra superior en el G-R, acompañado de un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,006$ ) de las cifras medias de ACT (Tabla 6.19).

**Tabla 6.19.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) del estudio de la composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica entre los grupos G-DT y G-R.

| Compartimentos corporales | G-DT<br>Media $\pm$ DE | G-R<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>t/p |
|---------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Masa magra (p)            | 55,08 $\pm$ 27,41      | 69,07 $\pm$ 29,48     | 1,431/0,161                 |
| Masa grasa (p)            | 17,23 $\pm$ 27,68      | 19,38 $\pm$ 30,79     | 0,215/0,831                 |
| ACT (kg)                  | 20,97 $\pm$ 6,11       | 27,79 $\pm$ 7,70      | <b>2,925/0,006</b>          |

### 6.3. Evaluación analítica general. Estudio del perfil lipídico y de anemias en pacientes con TDAH.

A continuación realizamos un análisis descriptivo y comparativo de los resultados de los parámetros bioquímicos y hematológicos básicos obtenidos en los 3 grupos de estudio: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R). Prestamos especial atención a los perfiles lipídico y de anemias, sin incluir, por tanto, las determinaciones analíticas específicas de melatonina y ácidos grasos, que expondremos en un apartado posterior de este capítulo.

#### 6.3.1. Evaluación bioquímica general de los pacientes con TDAH.

##### 6.3.1.1. Análisis descriptivo de la evaluación bioquímica general de los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).

La (Tabla 6.20) muestra los resultados de los parámetros bioquímicos generales en los tres grupos de pacientes de la segunda fase de nuestro proyecto. En la primera columna representamos los 11 parámetros principales medidos: creatinina (mg/dl), urea (mg/dl), transaminasa glutámico-pirúvica o alanina aminotransferasa (GPT o ALT, en U/l), colesterol total (mg/dl), colesterol-LDL o fracción del colesterol unida a lipoproteínas de baja densidad (mg/dl), colesterol-HDL o fracción del colesterol unida a lipoproteínas de alta densidad (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), hierro (mg/dl), ferritina (ng/ml), TSH (mU/ml) y FT4 o tiroxina libre (mU/ml). En la segunda, tercera y cuarta columna representamos los valores (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de cada uno de estos parámetros en los grupos G-AT, G-DT y G-R, respectivamente.

Las **cifras límite** de colesterol total y colesterol-LDL corresponden a valores entre 170-199 mg/dl y entre 110-129 mg/dl respectivamente, equivalentes a percentiles entre 75 y 95 según edad y sexo para cada uno de estos parámetros<sup>1263</sup>. Los valores de triglicéridos superiores al percentil 95 son considerados aquellos que superan la cifra de 100 mg/dl en niños entre 0 y 9 años, y de 130 mg/dl en aquéllos entre 10 y 19 años<sup>1263</sup>.

▪ En este sentido, 7 de los 27 pacientes (26%) del G-AT presentaron cifras límite de colesterol total, de los cuales 2 (28,60%) mostraron también valores límite de su fracción LDL y en 1 de ellos (14,30%) se registró hipertrigliceridemia.

▪ Al mes de recibir tratamiento con MTF y ácidos grasos  $\omega$ -3 (G-DT), el número de pacientes con valores límite de colesterol total descendió a casi la mitad (4/27, 14,81%), de la cual el 50% (2/4) presentó también valores límite de colesterol-LDL. En 1 paciente (3,70%, 1/27) se registraron aisladamente cifras de triglicéridos superiores al percentil 95.

▪ En el G-R, se obtuvieron cifras límite aisladas de colesterol total en 5 pacientes (38,50%).

En aquellos pacientes del G-AT en los que se confirmaron estos valores límite de colesterol y/o hipertrigliceridemia con un segundo análisis al mes de comenzar tratamiento, así como en los respectivos sujetos del G-R, decidimos planificar una intervención educativa en factores de riesgo y en hábitos dietéticos y de ejercicio físico saludables, con seguimiento posterior del perfil lipídico. Ninguno de ellos presentó antecedentes familiares de interés cardiovascular<sup>1303</sup>.

El resto de parámetros bioquímicos, incluido el perfil férrico, presentó valores en rango de normalidad en cada uno de los sujetos de los diferentes grupos.

**Tabla 6.20.** Resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros bioquímicos generales de los grupos G-AT, G-DT y G-R.

| Parámetros bioquímicos generales | G-AT<br>Media $\pm$ DE | G-DT<br>Media $\pm$ DE | G-R<br>Media $\pm$ DE |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| Creatinina (mg/dl)               | 0,47 $\pm$ 0,06        | 0,46 $\pm$ 0,04        | 0,65 $\pm$ 0,10       |
| Urea (mg/dl)                     | 27,36 $\pm$ 6,04       | 26,61 $\pm$ 5,40       | 26,82 $\pm$ 5,23      |
| GPT (U/l)                        | 16,0 $\pm$ 4,53        | 15,30 $\pm$ 3,42       | 17,15 $\pm$ 7,11      |
| Colesterol total (mg/dl)         | 156,48 $\pm$ 20,78     | 155,0 $\pm$ 17,01      | 151,70 $\pm$ 21,50    |
| Colesterol LDL (mg/dl)           | 84,63 $\pm$ 21,0       | 82,04 $\pm$ 19,02      | 74,0 $\pm$ 18,20      |
| Colesterol HDL (mg/dl)           | 60,41 $\pm$ 12,0       | 61,74 $\pm$ 11,06      | 63,15 $\pm$ 14,41     |
| Triglicéridos (mg/dl)            | 62,0 $\pm$ 26,17       | 61,0 $\pm$ 27,17       | 55,40 $\pm$ 17,21     |
| Hierro (mg/dl)                   | 91,44 $\pm$ 32,00      | 91,03 $\pm$ 32,63      | 102,77 $\pm$ 34,13    |
| Ferritina (ng/ml)                | 37,35 $\pm$ 13,0       | 36,40 $\pm$ 11,20      | 44,0 $\pm$ 12,10      |
| TSH (mU/ml)                      | 2,52 $\pm$ 0,71        | 2,42 $\pm$ 0,70        | 2,65 $\pm$ 0,57       |
| FT4 (mU/ml)                      | 1,19 $\pm$ 0,23        | 1,20 $\pm$ 0,21        | 1,26 $\pm$ 0,21       |

**Notas al pie de tabla:** Identificación de las abreviaturas empleadas: (G-AT=grupo antes de tratamiento) (G-DT=grupo después de tratamiento) (G-R=grupo en revisión) (DE=desviación estándar) (GPT=transaminasa glutámico-pirúvica) (LDL=low density lipoprotein) (HDL= high density lipoprotein) (TSH=hormona estimulante del tiroides) (FT4=tiroxina libre) (mg/dl=miligramos por decilitro) (U/l=unidades por litro) (ng/ml=nanogramos por mililitro) (mU/ml=miliunidades por mililitro).

### 6.3.1.2. Análisis comparativo de la evaluación bioquímica general de los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).

#### ❖ Análisis comparativo de la evaluación bioquímica general en los grupos de pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y después de tratamiento (G-DT).

La (Tabla 6.21) muestra los resultados del análisis comparativo entre los grupos de sujetos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y tras recibir MTF y ácidos grasos  $\omega$ -3 (junto a melatonina) durante 1 mes (G-DT). Como era de esperar, llevamos a cabo un análisis de comparación de medias para datos apareados por medio de la prueba t de Student. La prueba de Kolmogorov-Smirnov confirmó la distribución normal de ambas muestras.

Como podemos observar, el perfil bioquímico fue similar entre ambos grupos. Las cifras medias de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos fueron ligeramente inferiores en

el G-DT, con un leve aumento del valor medio de colesterol-HDL. En ningún caso estas diferencias alcanzaron la significación estadística.

**Tabla 6.21.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros bioquímicos generales entre los grupos G-AT y G-DT.

| Parámetros bioquímicos generales | G-AT<br>Media $\pm$ DE | G-DT<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>t/p |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Creatinina (mg/dl)               | 0,47 $\pm$ 0,06        | 0,46 $\pm$ 0,04        | 0,828/0,411                 |
| Urea (mg/dl)                     | 27,36 $\pm$ 6,04       | 26,61 $\pm$ 5,40       | 0,461/0,646                 |
| GPT (U/l)                        | 16,0 $\pm$ 4,53        | 15,30 $\pm$ 3,42       | 0,604/0,548                 |
| Colesterol total (mg/dl)         | 156,48 $\pm$ 20,78     | 155,0 $\pm$ 17,01      | 0,272/0,786                 |
| Colesterol LDL (mg/dl)           | 84,63 $\pm$ 21,0       | 82,04 $\pm$ 19,02      | 0,457/0,649                 |
| Colesterol HDL (mg/dl)           | 60,41 $\pm$ 12,0       | 61,74 $\pm$ 11,06      | 0,408/0,684                 |
| Triglicéridos (mg/dl)            | 62,0 $\pm$ 26,17       | 61,0 $\pm$ 27,17       | 0,112/0,910                 |
| Hierro (mg/dl)                   | 91,44 $\pm$ 32,00      | 91,03 $\pm$ 32,63      | 0,045/0,964                 |
| Ferritina (ng/ml)                | 37,35 $\pm$ 13,0       | 36,40 $\pm$ 11,20      | 0,281/0,779                 |
| TSH (mU/ml)                      | 2,52 $\pm$ 0,71        | 2,42 $\pm$ 0,70        | 0,524/0,603                 |
| FT4 (mU/ml)                      | 1,19 $\pm$ 0,23        | 1,20 $\pm$ 0,21        | 0,037/0,970                 |

❖ *Análisis comparativo de la evaluación bioquímica general en los grupos de pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).*

En este caso llevamos a cabo un análisis de comparación de medias para datos independientes por medio de la prueba t de Student, previa comprobación de la distribución normal de las muestras por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los valores del estadístico (*t*) y de (*p*) resultantes fueron expresados en la (Tabla 6.22).

Los valores medios de colesterol total, triglicéridos y colesterol-LDL fueron ligeramente más bajos en el G-R, así como las cifras medias de colesterol-HDL y ferritina fueron discretamente más elevadas. La única diferencia estadísticamente significativa fue observada en los valores medios de creatinina, más elevados en el G-R ( $p < 0,000$ ), aunque en ambos grupos las cifras registradas se encontraron en rango de normalidad para la edad<sup>1304</sup>.

**Tabla 6.22.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros bioquímicos generales entre los grupos G-AT y G-R.

| Parámetros bioquímicos generales | G-AT<br>Media $\pm$ DE | G-R<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>t/p |
|----------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Creatinina (mg/dl)               | 0,47 $\pm$ 0,06        | 0,65 $\pm$ 0,10       | <b>6,216/0,000</b>          |
| Urea (mg/dl)                     | 27,36 $\pm$ 6,04       | 26,82 $\pm$ 5,23      | 0,277/0,782                 |
| GPT (U/l)                        | 16,0 $\pm$ 4,53        | 17,15 $\pm$ 7,11      | 0,623/0,563                 |
| Colesterol total (mg/dl)         | 156,48 $\pm$ 20,78     | 151,70 $\pm$ 21,50    | 0,675/0,503                 |
| Colesterol LDL (mg/dl)           | 84,63 $\pm$ 21,0       | 74,0 $\pm$ 18,20      | 1,580/0,122                 |
| Colesterol HDL (mg/dl)           | 60,41 $\pm$ 12,0       | 63,15 $\pm$ 14,41     | 0,640/0,525                 |
| Triglicéridos (mg/dl)            | 62,0 $\pm$ 26,17       | 55,40 $\pm$ 17,21     | 0,807/0,424                 |
| Hierro (mg/dl)                   | 91,44 $\pm$ 32,00      | 102,77 $\pm$ 34,13    | 1,026/0,311                 |
| Ferritina (ng/ml)                | 37,35 $\pm$ 13,0       | 44,0 $\pm$ 12,10      | 1,547/0,130                 |
| TSH (mU/ml)                      | 2,52 $\pm$ 0,71        | 2,65 $\pm$ 0,57       | 0,570/0,572                 |
| FT4 (mU/ml)                      | 1,19 $\pm$ 0,23        | 1,26 $\pm$ 0,21       | 0,922/0,362                 |

❖ **Análisis comparativo de la evaluación bioquímica general en los grupos de pacientes con TDAH después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

Al igual que en el apartado anterior, llevamos a cabo un análisis de comparación de medias para datos independientes por medio de la prueba t de Student, cuyos resultados representamos en la (Tabla 6.23).

De forma similar a como observamos en la comparación entre los grupos G-AT y G-R, las cifras medias de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos fueron ligeramente inferiores en los pacientes tratados exclusivamente con MTF (G-R), así como en ellos se observaron cifras discretamente más elevadas de hierro y ferritina. En cualquier caso, la única diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) registrada entre ambos grupos estribó en las cifras medias de creatinina, más elevadas en el G-R ( $0,65 \pm 0,10$ ) en comparación con el G-DT ( $0,46 \pm 0,04$ ). No obstante, los valores de creatinina de los pacientes de ambos grupos se encontraron dentro del rango de normalidad para la edad<sup>1304</sup>.

**Tabla 6.23.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros bioquímicos generales entre los grupos G-DT y G-R.

| Parámetros bioquímicos generales | G-DT<br>Media $\pm$ DE | G-R<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>t/p |
|----------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Creatinina (mg/dl)               | 0,46 $\pm$ 0,04        | 0,65 $\pm$ 0,10       | <b>7,293/0,001</b>          |
| Urea (mg/dl)                     | 26,61 $\pm$ 5,40       | 26,82 $\pm$ 5,23      | 0,113/0,910                 |
| GPT (U/l)                        | 15,30 $\pm$ 3,42       | 17,15 $\pm$ 7,11      | 1,057/0,297                 |
| Colesterol total (mg/dl)         | 155,0 $\pm$ 17,01      | 151,70 $\pm$ 21,50    | 0,509/0,613                 |
| Colesterol LDL (mg/dl)           | 82,04 $\pm$ 19,02      | 74,0 $\pm$ 18,20      | 1,237/0,224                 |
| Colesterol HDL (mg/dl)           | 61,74 $\pm$ 11,06      | 63,15 $\pm$ 14,41     | 0,330/0,743                 |
| Triglicéridos (mg/dl)            | 61,0 $\pm$ 27,17       | 55,40 $\pm$ 17,21     | 0,670/0,507                 |
| Hierro (mg/dl)                   | 91,03 $\pm$ 32,63      | 102,77 $\pm$ 34,13    | 1,020/0,315                 |
| Ferritina (ng/ml)                | 36,40 $\pm$ 11,20      | 44,0 $\pm$ 12,10      | 1,891/0,067                 |
| TSH (mU/ml)                      | 2,42 $\pm$ 0,70        | 2,65 $\pm$ 0,57       | 1,024/0,313                 |
| FT4 (mU/ml)                      | 1,20 $\pm$ 0,21        | 1,26 $\pm$ 0,21       | 0,925/0,361                 |

### 6.3.2. Evaluación hematológica general de los pacientes con TDAH.

#### 6.3.2.1. Análisis descriptivo de la evaluación hematológica general de los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).

La (Tabla 6.24) muestra los datos básicos de hemograma general de los tres grupos de estudio. Los valores de serie blanca y plaquetaria fueron compatibles con la normalidad en todos los pacientes. Representamos, en la primera columna, los parámetros principales de la serie roja: hemoglobina (g/dl), hematocrito (%) y volumen corpuscular medio (fl), ya que la anemia constituye una de las principales patologías del diagnóstico diferencial del déficit atencional, como ya hemos comentado en el capítulo de introducción. En la segunda, tercera y cuarta columna presentamos los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) obtenidos para cada uno de estos parámetros en los grupos G-AT, G-DT y G-R, respectivamente.

**Tabla 6.24.** Resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros hematológicos generales de los grupos G-AT, G-DT y G-R.

| Parámetros hematológicos generales | G-AT<br>Media $\pm$ DE | G-DT<br>Media $\pm$ DE | G-R<br>Media $\pm$ DE |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| Hemoglobina (g/dl)                 | 13,75 $\pm$ 0,80       | 13,76 $\pm$ 0,80       | 14,30 $\pm$ 0,72      |
| Hematocrito (%)                    | 40,68 $\pm$ 2,80       | 40,62 $\pm$ 2,60       | 42,30 $\pm$ 2,05      |
| VCM (fl)                           | 80,43 $\pm$ 3,60       | 79,44 $\pm$ 2,40       | 83,0 $\pm$ 3,73       |

**Notas al pie de tabla:** Identificación de las abreviaturas empleadas: (G-AT=grupo antes de tratamiento) (G-DT=grupo después de tratamiento) (G-R=grupo en revisión) (DE=desviación estándar) (g/dl=gramos por decilitro) (%=porcentaje) (VCM=volumen corpuscular medio) (fl=femtolitros).

### 6.3.2.2. Análisis comparativo de la evaluación hematológica general de los tres grupos de pacientes: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).

#### ❖ Análisis comparativo de la evaluación hematológica general en los grupos de pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y después de tratamiento (G-DT).

La (Tabla 6.25) muestra los valores del estadístico ( $t$ ) y de ( $p$ ) con el correspondiente valor de significación estadística ( $\alpha = 0,05$ ), resultantes de comparar, por medio de una prueba  $t$  de Student para comparación de medias entre datos apareados, los resultados hematológicos de los grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y al mes de recibir MTF y ácidos grasos  $\omega$ -3 (G-DT). Previamente se llevó a cabo la prueba de Kolmogorov-Smirnov para confirmar la distribución normal de ambas muestras.

Como podemos comprobar, el perfil hematológico de uno y otro grupo fue similar, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los mismos ( $p = N.S.$ ).

**Tabla 6.25.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros hematológicos generales entre los grupos G-AT y G-DT.

| Parámetros hematológicos generales | G-AT<br>Media $\pm$ DE | G-DT<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>t/p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Hemoglobina (g/dl)                 | 13,75 $\pm$ 0,80       | 13,76 $\pm$ 0,80       | 0,056/0,955                 |
| Hematocrito (%)                    | 40,68 $\pm$ 2,80       | 40,62 $\pm$ 2,60       | 0,082/0,934                 |
| VCM (fl)                           | 80,43 $\pm$ 3,60       | 79,44 $\pm$ 2,40       | 1,126/0,265                 |

#### ❖ Análisis comparativo de la evaluación hematológica general en los grupos de pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).

Para la comparación entre los pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y aquellos pacientes en revisión tratados exclusivamente con MTF (G-R), llevamos a cabo un análisis de comparación de medias para datos independientes por medio de la prueba  $t$  de Student, cuyos resultados mostramos en la (Tabla 6.26). La distribución normal de ambas muestras fue confirmada a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Observamos que las cifras medias de hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio fueron discretamente más elevadas en el G-R. La única diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,042$ ) entre ambos grupos fue hallada en relación a los valores medios de hemoglobina, aunque las cifras de hemoglobina de cada uno de los pacientes de uno y otro grupo se encontraron dentro del rango normal para la edad<sup>1305</sup>.

**Tabla 6.26.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros hematológicos generales entre los grupos G-AT y G-R.

| Parámetros hematológicos generales | G-AT<br>Media $\pm$ DE | G-R<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>t/p |
|------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Hemoglobina (g/dl)                 | 13,75 $\pm$ 0,80       | 14,30 $\pm$ 0,72      | <b>2,099/0,042</b>          |
| Hematocrito (%)                    | 40,68 $\pm$ 2,80       | 42,30 $\pm$ 2,05      | 1,837/0,074                 |
| VCM (fl)                           | 80,43 $\pm$ 3,60       | 83,0 $\pm$ 3,73       | 1,931/0,061                 |



❖ **Análisis comparativo de la evaluación hematológica general en los grupos de pacientes con TDAH después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

Al igual que en el caso anterior, para comparar las cifras medias de serie roja entre los pacientes que recibieron ácidos grasos  $\omega$ -3 y melatonina además de MTF (G-DT), y aquéllos tratados exclusivamente con la medicación psicoestimulante (G-R), llevamos a cabo un análisis de comparación de medias para datos independientes a través de la prueba t de Student. Los resultados fueron presentados en la (**Tabla 6.27**).

Como podemos comprobar, las cifras medias de hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio fueron de nuevo más elevadas en el G-R. Sin embargo, en este caso encontramos una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,002$ ) en las cifras medias de volumen corpuscular medio ( $83,0 \pm 3,73$  fl en el G-R y  $79,44 \pm 2,40$  fl en el G-DT). No obstante, los valores de volumen corpuscular medio obtenidos por cada uno de los pacientes de uno y otro grupo fueron compatibles con la normalidad para la edad<sup>1305</sup>.

**Tabla 6.27.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros hematológicos generales entre los grupos G-DT y G-R.

| <b>Parámetros hematológicos generales</b> | <b>G-DT</b><br>Media $\pm$ DE | <b>G-R</b><br>Media $\pm$ DE | <b>Análisis comparativo</b><br>t/p |
|---|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Hemoglobina (g/dl)                        | 13,76 $\pm$ 0,80              | 14,30 $\pm$ 0,72             | 1,978/0,056                        |
| Hematocrito (%)                           | 40,62 $\pm$ 2,60              | 42,30 $\pm$ 2,05             | 1,989/0,054                        |
| VCM (fl)                                  | 79,44 $\pm$ 2,40              | 83,0 $\pm$ 3,73              | <b>3,298/0,002</b>                 |

#### **6.4. Evaluación de las comorbilidades presentadas por nuestra muestra de pacientes con TDAH.**

A continuación, realizamos una descripción de los trastornos comórbidos presentados por nuestra muestra de sujetos con TDAH (segunda fase del proyecto), tanto los pacientes antes de tratamiento (G-AT) como aquéllos en revisión y tratados exclusivamente con MTF (G-R). No incluimos los trastornos del sueño, que serán tratados minuciosamente en un apartado posterior.

El diagnóstico de cada comorbilidad fue establecido siguiendo los criterios establecidos por la clasificación DSM-5<sup>729</sup>.

De los 27 pacientes del G-AT, 10 (37,04%) presentaron trastornos comórbidos con el TDAH. Por su parte, éstos fueron manifestados por 6 pacientes (46,15%, 6/13) del G-R.

Los porcentajes de pacientes diagnosticados de los diferentes trastornos comórbidos en cada grupo siguió la siguiente distribución, y quedan representados en las (**Figuras 6.1 y 6.2**).

##### **6.4.1. Trastornos del aprendizaje.**

En estos trastornos englobamos los trastornos de escritura y cálculo, que constituyeron un 67% de los trastornos del aprendizaje, y la dislexia, que compuso el 33% restante de los casos. Es curioso observar que la mitad de los pacientes con trastornos del aprendizaje presentó como antecedente un RGD.

En general, los trastornos del aprendizaje se presentaron en casi un 40% (4/10) de los pacientes del G-AT (**Figura 6.1**) y en un 33,33% (2/7) de los casos del G-R (**Figura 6.2**).

##### **6.4.2. Trastornos del desarrollo de la coordinación motora.**

Todos los casos correspondieron a trastornos de la motricidad fina. Se presentaron sólo en el G-AT, y en un 30% (3/10) de los casos (**Figura 6.1**).

#### 6.4.3. Trastornos del espectro autista (TEA).

Fue diagnosticado sólo en el G-R, en un 16,66% (1/6) de los pacientes con comorbilidades de este grupo (**Figura 6.2**).

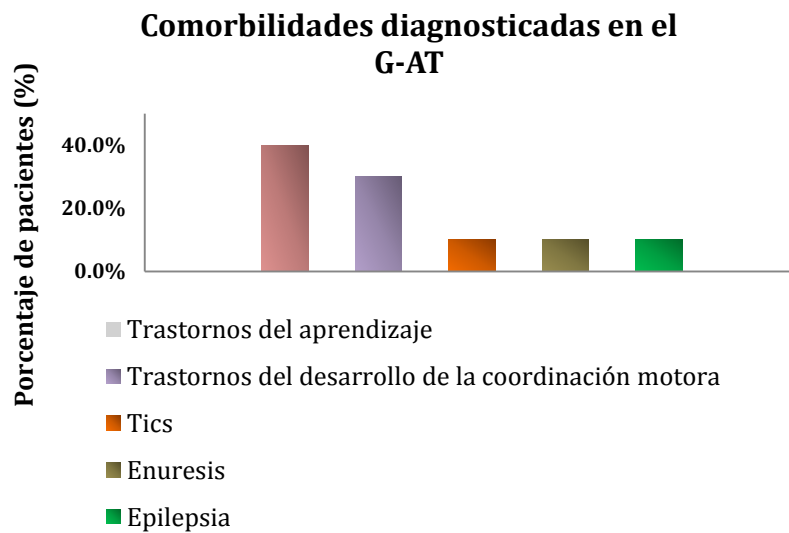
#### 6.4.4. Tics.

Fueron diagnosticados en un 10% (1/10) de los pacientes con comorbilidades del G-AT (**Figura 6.1**), y en un 16,66% (1/6) de los del G-R (**Figura 6.2**).

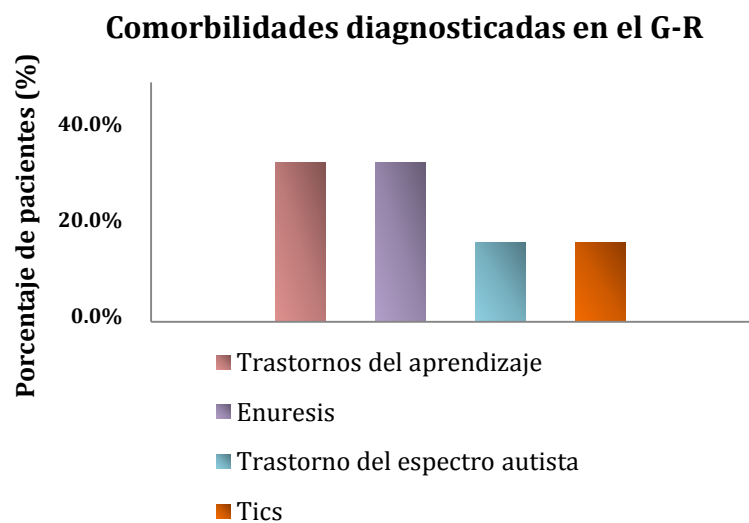
#### 6.4.5. Enuresis.

En todos los pacientes fue de carácter monosintomático. En un 67% de los casos fue primaria, y secundaria en el 33% restante.

Se presentó en un 10% (1/10) de los pacientes con comorbilidades del G-AT (**Figura 6.1**), y en un 33,33% (2/7) de aquéllos del G-R (**Figura 6.2**). Un 67% de los pacientes con enuresis perteneció al subtipo inatento.



**Figura 6.1.** Comorbilidades y porcentaje de pacientes diagnosticados de cada una de ellas en el G-AT.



**Figura 6.2.** Comorbilidades y porcentaje de pacientes diagnosticados de cada una de ellas en el G-R.



#### 6.4.6. Síntomas internalizantes: ansiedad y depresión.

Incluimos en este apartado las puntuaciones obtenidas por los pacientes del G-AT y del G-R en el Inventario de Depresión Infantil (CDI) y en la Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS), puesto que ambos cuestionarios actúan como herramientas orientativas en el diagnóstico de comorbilidades internalizantes (ansiedad, depresión) en niños con TDAH.

Antes de proceder a la descripción de las puntuaciones obtenidas en nuestra muestra, queremos insistir en que los resultados obtenidos en los diversos tests y cuestionarios empleados no son diagnósticos ni han de ser considerados de tal forma. Son resultados “orientativos”, que llaman la atención al clínico sobre determinados rasgos de la conducta o síntomas emocionales experimentados por el paciente, y que han de ser correlacionados con el contexto clínico. Por otra parte, no hemos de olvidar que para confirmar el diagnóstico de un trastorno depresivo o ansiedad han de cumplirse unos determinados criterios diagnósticos establecidos por la clasificación DSM-5, entre los cuales se encuentra el tiempo de presentación (de 6 meses en el caso del trastorno de ansiedad)<sup>729</sup>.

Por tanto, hasta el momento sólo nos encontramos en disposición de aportar las puntuaciones obtenidas en ambos cuestionarios, pero no de establecer un diagnóstico firme de ansiedad o depresión en el caso de los 27 pacientes del G-AT, a quienes seguimos durante 1 mes en la segunda fase del proyecto.

Por otra parte, aquellos pacientes del G-R (n=13) con puntuaciones T-score superiores a 60 en alguno de los cuestionarios evolucionaron satisfactoriamente tras el tratamiento farmacológico con MTF, por lo que en ellos no pudimos confirmar la presencia de un trastorno por ansiedad o depresión.

##### 6.4.6.1. Inventario de Depresión Infantil (CDI): grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).

La (Tabla 6.28) muestra las puntuaciones obtenidas por cada uno de los pacientes de los grupos G-AT y G-DT en las dos subescalas del CDI, así como la puntuación total. En la primera columna presentamos el número de caso. En la segunda y tercera columna ilustramos las puntuaciones directas (PD), T-score (T) y las puntuaciones centiles (PC) de cada uno de los pacientes en las subescalas de *disforia* y *autoestima negativa*, respectivamente. En la última columna mostramos la puntuación directa (PD), T-score (T) y la puntuación centil (PC) de la *puntuación total de depresión*, además de la intensidad de la sintomatología a la que equivaldría el T-score obtenido. Señalamos en negrita las puntuaciones T-score superiores a 60 (límite a partir del cual se considera la presencia de sintomatología<sup>770</sup>), y en letra cursiva, los pacientes pertenecientes al G-R.

A continuación, realizamos un análisis descriptivo de las puntuaciones obtenidas en los grupos G-AT y G-R (n=40), considerando el porcentaje de pacientes con un T-score superior a 60 para cada una de las subescalas y la puntuación global en función del sexo, la edad y el subtipo de TDAH.

##### a) *Disforia (Tabla 6.28):*

El T-score medio fue de  $38,60 \pm 5,05$ . Ninguno de los pacientes obtuvo un T-score superior a 60 en esta subescala.

##### b) *Autoestima negativa (Tabla 6.28):*

El T-score medio fue de  $45,50 \pm 4,40$ , y al igual que en el caso anterior, ningún paciente obtuvo una puntuación T-score mayor de 60 en esta subescala.

**c) Puntuación total de depresión (Tabla 6.28):**

El T-score medio para la puntuación total fue de  $52,07 \pm 6,25$ . Como podemos observar, 2 de los 40 pacientes (5%) alcanzaron una puntuación T-score superior a 60. Se trató de varones diagnosticados del subtipo inatento de TDAH. Estos mismos pacientes también mostraron puntuaciones elevadas para los ítems relativos a los síntomas emocionales en la versión para padres del Cuestionario NICHQ de Vanderbilt.

**Tabla 6.28.** Puntuaciones directas, T-score y puntuaciones centiles obtenidas por los pacientes de los grupos G-AT y G-R en cada una de las subescalas y puntuación total del CDI. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Nº        | Disforia  |    |    | Autoestima negativa |           |           | Puntuación total depresión |           |           | Sintomatología |
|-----------|-----------|----|----|---------------------|-----------|-----------|----------------------------|-----------|-----------|----------------|
|           | PD        | T  | PC | PD                  | T         | PC        | PD                         | T         | PC        |                |
| <b>1</b>  | 1         | 36 | 5  | 7                   | 47        | 40        | 8                          | 45        | 35        | Ausente        |
| <b>2</b>  | 0         | 32 | 1  | 2                   | 36        | 5         | 2                          | 36        | 5         | Ausente        |
| <b>3</b>  | 4         | 40 | 15 | 12                  | 55        | 75        | 16                         | 58        | 80        | Ausente        |
| <b>4</b>  | 3         | 32 | 2  | 5                   | 39        | 10        | 8                          | 45        | 35        | Ausente        |
| <b>5</b>  | 4         | 35 | 5  | 9                   | 45        | 35        | 13                         | 53        | 70        | Ausente        |
| <b>6</b>  | 8         | 43 | 7  | 11                  | 50        | 11        | 19                         | <b>63</b> | 90        | <b>Leve</b>    |
| <b>7</b>  | 7         | 43 | 25 | 10                  | 47        | 45        | 17                         | 60        | 85        | Ausente        |
| <b>8</b>  | 2         | 35 | 5  | 6                   | 43        | 30        | 8                          | 45        | 35        | Ausente        |
| <b>9</b>  | 5         | 42 | 20 | 13                  | 55        | 75        | 18                         | 60        | 85        | Ausente        |
| <b>10</b> | 2         | 32 | 2  | 12                  | 52        | 60        | 14                         | 55        | 75        | Ausente        |
| <b>11</b> | 2         | 32 | 2  | <i>11</i>           | <i>50</i> | <i>55</i> | <i>13</i>                  | <i>53</i> | <i>70</i> | <i>Ausente</i> |
| <b>12</b> | 3         | 40 | 15 | 9                   | 48        | 50        | 12                         | 52        | 60        | Ausente        |
| <b>13</b> | 6         | 43 | 30 | 4                   | 42        | 20        | 10                         | 48        | 50        | Ausente        |
| <b>14</b> | 2         | 32 | 2  | 8                   | 43        | 30        | 10                         | 48        | 50        | Ausente        |
| <b>15</b> | 4         | 36 | 5  | 7                   | 43        | 25        | 11                         | 50        | 55        | <i>Ausente</i> |
| <b>16</b> | 2         | 32 | 2  | 4                   | 36        | 5         | 6                          | 42        | 20        | <i>Ausente</i> |
| <b>17</b> | 9         | 48 | 50 | 8                   | 47        | 45        | 17                         | 60        | 85        | Ausente        |
| <b>18</b> | 9         | 48 | 50 | 6                   | 43        | 30        | 15                         | 55        | 75        | Ausente        |
| <b>19</b> | 4         | 39 | 10 | 9                   | 47        | 40        | 13                         | 53        | 70        | <i>Ausente</i> |
| <b>20</b> | 7         | 43 | 25 | 10                  | 47        | 45        | 17                         | 60        | 85        | <i>Ausente</i> |
| <b>21</b> | 6         | 42 | 20 | 10                  | 47        | 45        | 16                         | 58        | 80        | <i>Ausente</i> |
| <b>22</b> | 4         | 40 | 15 | 10                  | 50        | 55        | 14                         | 55        | 75        | Ausente        |
| <b>23</b> | 2         | 32 | 2  | 5                   | 39        | 10        | 7                          | 43        | 30        | <i>Ausente</i> |
| <b>24</b> | <i>10</i> | 47 | 45 | 10                  | 47        | 45        | 20                         | <b>64</b> | 91        | <b>Leve</b>    |
| <b>25</b> | 3         | 38 | 10 | 9                   | 48        | 50        | 12                         | 52        | 60        | Ausente        |
| <b>26</b> | 4         | 36 | 5  | 10                  | 47        | 45        | 14                         | 55        | 75        | <i>Ausente</i> |
| <b>27</b> | 5         | 39 | 10 | 11                  | 50        | 55        | 16                         | 58        | 80        | <i>Ausente</i> |
| <b>28</b> | 6         | 43 | 30 | 10                  | 50        | 55        | 16                         | 58        | 80        | Ausente        |
| <b>29</b> | 7         | 43 | 30 | 6                   | 43        | 25        | 13                         | 53        | 70        | Ausente        |
| <b>30</b> | 2         | 32 | 2  | 6                   | 40        | 15        | 8                          | 45        | 35        | <i>Ausente</i> |
| <b>31</b> | 3         | 35 | 5  | 6                   | 42        | 20        | 9                          | 47        | 45        | Ausente        |
| <b>32</b> | 2         | 32 | 2  | 8                   | 43        | 30        | 10                         | 48        | 50        | <i>Ausente</i> |
| <b>33</b> | 3         | 39 | 10 | 7                   | 47        | 40        | 10                         | 48        | 50        | <i>Ausente</i> |
| <b>34</b> | 5         | 40 | 15 | 7                   | 43        | 30        | 12                         | 52        | 60        | Ausente        |
| <b>35</b> | 5         | 42 | 20 | 7                   | 47        | 40        | 12                         | 52        | 60        | Ausente        |
| <b>36</b> | 5         | 39 | 10 | 7                   | 42        | 20        | 12                         | 52        | 60        | Ausente        |
| <b>37</b> | 7         | 45 | 35 | 8                   | 47        | 45        | 15                         | 55        | 75        | Ausente        |
| <b>38</b> | 1         | 35 | 5  | 7                   | 43        | 30        | 8                          | 45        | 35        | Ausente        |
| <b>39</b> | 2         | 35 | 5  | 7                   | 47        | 40        | 9                          | 47        | 45        | Ausente        |
| <b>40</b> | 8         | 47 | 45 | 6                   | 43        | 30        | 14                         | 55        | 75        | Ausente        |

**Notas al pie de tabla:** Señalamos en negrita las puntuaciones T-score superiores a 60. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (PD=puntuación directa) (T=T-score) (PC=puntuación centil) (CDI=inventario de depresión infantil)

#### **6.4.6.2. Escala de Ansiedad Infantil de Spence: grupos con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).**

En la (Tabla 6.29) mostramos las puntuaciones obtenidas por cada uno de los pacientes del G-AT y del G-R (n=40) en las distintas subescalas y en la puntuación total del SCAS. En la primera columna indicamos el número de caso. En las columnas segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima y octava, representamos las puntuaciones directas (PD) y T-score (T), respectivamente, para las subescalas de *ansiedad de separación*, *fobia social*, *TOC*, *pánico/agorafobia*, *miedo al daño físico*, *ansiedad generalizada* y la *puntuación total de SCAS*. En letra negrita señalamos las puntuaciones T-score superiores a 60 (límite a partir del cual se considera la presencia de síntomas elevados de ansiedad<sup>1280</sup>), y en letra cursiva, los pacientes pertenecientes al G-R.

A continuación realizamos un análisis descriptivo de los resultados obtenidos en las diferentes subescalas y en la puntuación total, considerando los porcentajes de pacientes que alcanzaron un T-score superior a 60 según edad, sexo y subtipo de TDAH.

##### **a) Ansiedad de separación (Tabla 6.29):**

El T-score medio obtenido fue de  $60 \pm 10$ . El número de pacientes con un T-score superior a 60 para esta subescala fue de 17 (42,50%).

- En relación al sexo, estas puntuaciones fueron obtenidas por un 15,40% (2/13) de las mujeres y un 55,56% (15/27) de los varones.

- Respecto a la edad, un 41,38% (12/29) de sujetos de edad comprendida entre 7 y 11 años lograron un T-score mayor de 60 en comparación con un 45,45% (5/11) de pacientes de 12 a 15 años.

- En cuanto al subtipo, un 43,75% (7/16) de pacientes del subtipo combinado alcanzó puntuaciones T-score superiores a 60 frente a un 41% (9/22) de los del subtipo inatento.

##### **b) Fobia social (Tabla 6.29):**

El T-score medio fue de  $49 \pm 9$ . El número de pacientes con un T-score superior a 60 en esta subescala fue de 5 (12,50%).

- En relación al sexo, todos aquellos que consiguieron una puntuación de más de 60 fueron varones (18,52%, 5/27).

- Respecto a la edad, un 10,34% (3/29) de sujetos de edad comprendida entre 7 y 11 años alcanzó un T-score superior a 60 en comparación con un 18,20% (2/11) de pacientes de 12 a 15 años.

- En función del subtipo, un 12,50% (2/16) de pacientes del subtipo combinado frente a un 13,64% (3/22) de los del subtipo inatento logró estas puntuaciones.

##### **c) Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (Tabla 6.29):**

El T-score medio fue de  $47,32 \pm 8,40$ . De los 40 pacientes, 3 (7,50%) alcanzaron un T-score mayor de 60 en esta subescala.

- Según sexo, todos aquellos que consiguieron una puntuación de más de 60 fueron varones (11,10%, 3/27).

- En relación a la edad, un 3,45% (1/29) de sujetos con edades entre 7 y 11 años alcanzó una puntuación T-score superior a 60 en comparación con un 18,20% (2/11) de pacientes entre 12 y 15 años.

- En cuanto al subtipo, todos estos pacientes fueron del subtipo inatento (13,6%, 3/22).

##### **d) Pánico/agorafobia (Tabla 6.29):**

El T-score medio en esta subescala fue de  $49,45 \pm 8,0$ . El número de pacientes con un T-score superior a 60 en esta subescala fue de 2 (5%).

- En relación al sexo, todos aquellos que consiguieron una puntuación de más de 60 fueron varones (7,41%, 2/27).
- Por edad, todos estos sujetos pertenecieron al grupo de edad entre 7 y 11 años (7%, 2/29).
- En relación al subtipo, un 6,25% (1/16) de pacientes del subtipo combinado frente a un 4,55% (1/22) de los del subtipo inatento alcanzó una puntuación T-score mayor de 60.

**e) Miedo al daño físico (Tabla 6.29):**

El T-score medio resultante fue de  $57,17 \pm 10,50$ . El número de pacientes que alcanzó un T-score superior a 60 en esta subescala fue de 13 (32,50%).

- En cuanto al sexo, un 23,07% (3/13) de mujeres y un 37,04% (10/27) de los varones alcanzó puntuaciones T-score de más de 60.
- En relación a la edad, un 31,03% (9/29) de sujetos de edad comprendida entre 7 y 11 años logró estas puntuaciones mayores de 60 en comparación con un 36,36% (4/11) de pacientes de 12 a 15 años.
- Respecto al subtipo, un 37,50% (6/16) de pacientes del subtipo combinado frente a un 22,73% (5/22) de los del subtipo inatento alcanzó estas puntuaciones.

**f) Ansiedad generalizada (Tabla 6.29):**

El T-score medio fue  $55,77 \pm 8,0$ . El número de pacientes que obtuvo una puntuación T-score superior a 60 en esta subescala fue de 9 (22,50%).

- En relación al sexo, todos los pacientes con puntuación de más de 60 fueron varones (33,33%, 9/27).
- Respecto a la edad, un 17,24% (5/29) de sujetos de edad comprendida entre 7 y 11 años logró estas puntuaciones mayores de 60 en comparación con un 36,36% (4/11) de pacientes de 12 a 15 años.
- En función del subtipo, un 25% (4/16) de pacientes del subtipo combinado frente a un 22,73% (5/22) de los del subtipo inatento alcanzó estas puntuaciones.

**g) Puntuación total SCAS (Tabla 6.29):**

El T-score de la puntuación total del test resultó ser de  $52,50 \pm 8,31$ . El número de pacientes con un T-score superior a 60 en la puntuación total fue de 8 (20%), de los cuales 3 (15%) mostraron, a su vez, puntuaciones elevadas en los ítems correspondientes a los síntomas de ansiedad/depresión en la versión para padres del Cuestionario NICHQ de Vanderbilt.

- En relación al sexo, todos los pacientes con puntuación de más de 60 fueron varones (29,63%, 8/27).
- Respecto a la edad, un 14% (4/29) de sujetos de edad comprendida entre 7 y 11 años logró estas puntuaciones mayores a 60 en comparación con un 36,36% (4/11) de pacientes de 12 a 15 años.
- En función del subtipo, un 18,75% (3/16) de pacientes del subtipo combinado frente a un 22,73% (5/22) de los del subtipo inatento alcanzó estas puntuaciones.

**Tabla 6.29.** Puntuaciones directas y T-score obtenidas por los pacientes de los grupos G-AT y G-R en cada una de las subescalas y puntuación total del SCAS. *Los pacientes del G-R fueron señalados en letra cursiva.*

| Nº        | Ansiedad de separación |           | Fobia social |           | TOC |           | Pánico/agorafobia |           | Miedo daño físico |           | Ansiedad generalizada |           | Puntuación total SCAS |           |
|-----------|------------------------|-----------|--------------|-----------|-----|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
|           | PD                     | T         | PD           | T         | PD  | T         | PD                | T         | PD                | T         | PD                    | T         | PD                    | T         |
| <b>1</b>  | 13                     | <b>75</b> | 8            | 60        | 6   | 56        | 3                 | 50        | 5                 | 60        | 10                    | <b>63</b> | 45                    | <b>62</b> |
| <b>2</b>  | 3                      | 45        | 2            | 40        | 0   | 40        | 0                 | 40        | 4                 | 50        | 2                     | 40        | 11                    | 34        |
| <b>3</b>  | 5                      | 50        | 6            | 50        | 3   | 42        | 1                 | 40        | 7                 | <b>63</b> | 5                     | 45        | 27                    | 47        |
| <b>4</b>  | 11                     | <b>65</b> | 8            | 55        | 6   | 50        | 1                 | 40        | 4                 | 49        | 4                     | 42        | 34                    | 51        |
| <b>5</b>  | 3                      | 45        | 8            | 55        | 5   | 47        | 5                 | 53        | 6                 | 60        | 6                     | 50        | 33                    | 51        |
| <b>6</b>  | 4                      | 60        | 8            | 60        | 5   | 55        | 3                 | 55        | 1                 | 45        | 11                    | <b>65</b> | 32                    | 59        |
| <b>7</b>  | 4                      | 60        | 8            | 60        | 5   | 55        | 3                 | 55        | 2                 | 50        | 11                    | <b>65</b> | 33                    | 60        |
| <b>8</b>  | 9                      | <b>65</b> | 4            | 45        | 7   | 54        | 4                 | 53        | 5                 | 60        | 8                     | 59        | 37                    | 58        |
| <b>9</b>  | 9                      | 60        | 4            | 42        | 7   | 53        | 4                 | 50        | 5                 | 55        | 8                     | 55        | 37                    | 53        |
| <b>10</b> | 7                      | <b>67</b> | 9            | <b>63</b> | 6   | 58        | 5                 | 60        | 6                 | <b>65</b> | 11                    | <b>65</b> | 44                    | <b>65</b> |
| <b>11</b> | 6                      | <b>65</b> | 4            | 46        | 4   | 53        | 5                 | 60        | 5                 | <b>63</b> | 9                     | 60        | 33                    | 60        |
| <b>12</b> | 5                      | 55        | 2            | 40        | 2   | 40        | 0                 | 40        | 3                 | 55        | 6                     | 55        | 18                    | 45        |
| <b>13</b> | 5                      | 55        | 0            | 40        | 1   | 40        | 1                 | 45        | 4                 | 58        | 7                     | 57        | 18                    | 45        |
| <b>14</b> | 6                      | <b>65</b> | 6            | 55        | 1   | 40        | 0                 | 40        | 2                 | 50        | 6                     | 55        | 21                    | 53        |
| <b>15</b> | 8                      | <b>63</b> | 2            | 40        | 1   | 40        | 1                 | 45        | 6                 | <b>63</b> | 3                     | 42        | 21                    | 48        |
| <b>16</b> | 3                      | 50        | 8            | 60        | 6   | 52        | 3                 | 50        | 6                 | <b>63</b> | 6                     | 55        | 32                    | 55        |
| <b>17</b> | 14                     | <b>80</b> | 8            | 60        | 7   | 54        | 9                 | <b>64</b> | 7                 | <b>65</b> | 12                    | <b>68</b> | 57                    | <b>66</b> |
| <b>18</b> | 13                     | <b>75</b> | 10           | <b>64</b> | 8   | 56        | 5                 | 55        | 4                 | 58        | 6                     | <b>66</b> | 46                    | <b>62</b> |
| <b>19</b> | 7                      | 55        | 6            | 50        | 8   | 55        | 5                 | 53        | 4                 | 50        | 6                     | 50        | 36                    | 52        |
| <b>20</b> | 4                      | 60        | 9            | <b>63</b> | 11  | <b>69</b> | 0                 | 40        | 3                 | 55        | 9                     | 60        | 36                    | <b>61</b> |
| <b>21</b> | 3                      | 55        | 2            | 40        | 9   | <b>65</b> | 1                 | 45        | 3                 | 55        | 8                     | 59        | 26                    | 56        |
| <b>22</b> | 4                      | 53        | 2            | 40        | 3   | 42        | 2                 | 47        | 3                 | 55        | 5                     | 50        | 19                    | 46        |
| <b>23</b> | 2                      | 50        | 3            | 43        | 1   | 40        | 0                 | 40        | 1                 | 45        | 5                     | 50        | 12                    | 44        |
| <b>24</b> | 10                     | <b>67</b> | 12           | <b>67</b> | 11  | <b>65</b> | 11                | <b>67</b> | 5                 | 60        | 10                    | <b>63</b> | 59                    | <b>67</b> |
| <b>25</b> | 9                      | <b>65</b> | 3            | 42        | 4   | 45        | 6                 | 58        | 5                 | 60        | 8                     | 59        | 35                    | 57        |
| <b>26</b> | 9                      | <b>70</b> | 4            | 46        | 4   | 53        | 4                 | 58        | 5                 | <b>63</b> | 9                     | 60        | 35                    | <b>61</b> |
| <b>27</b> | 13                     | <b>75</b> | 4            | 45        | 4   | 45        | 5                 | 55        | 6                 | <b>63</b> | 9                     | 60        | 41                    | 60        |
| <b>28</b> | 11                     | <b>69</b> | 4            | 45        | 3   | 42        | 6                 | 58        | 6                 | <b>63</b> | 8                     | 59        | 38                    | 58        |
| <b>29</b> | 6                      | 53        | 4            | 42        | 3   | 42        | 4                 | 50        | 4                 | 50        | 5                     | 45        | 26                    | 46        |
| <b>30</b> | 2                      | 45        | 3            | 43        | 1   | 40        | 0                 | 40        | 0                 | 40        | 9                     | 60        | 15                    | 41        |
| <b>31</b> | 15                     | <b>82</b> | 5            | 50        | 1   | 40        | 5                 | 55        | 6                 | <b>63</b> | 10                    | <b>63</b> | 42                    | 41        |
| <b>32</b> | 6                      | <b>65</b> | 5            | 50        | 1   | 40        | 5                 | 60        | 7                 | <b>67</b> | 11                    | <b>65</b> | 35                    | <b>61</b> |
| <b>33</b> | 4                      | 47        | 2            | 40        | 1   | 40        | 3                 | 47        | 5                 | 55        | 10                    | 60        | 25                    | 45        |
| <b>34</b> | 6                      | 53        | 2            | 40        | 2   | 40        | 2                 | 45        | 4                 | 50        | 9                     | 57        | 25                    | 45        |
| <b>35</b> | 6                      | 58        | 2            | 40        | 2   | 40        | 3                 | 50        | 4                 | 58        | 9                     | 60        | 26                    | 52        |
| <b>36</b> | 12                     | <b>67</b> | 5            | 45        | 1   | 40        | 6                 | 55        | 6                 | 60        | 10                    | 60        | 40                    | 54        |
| <b>37</b> | 5                      | 55        | 10           | <b>64</b> | 2   | 40        | 0                 | 40        | 5                 | 60        | 7                     | 57        | 29                    | 53        |
| <b>38</b> | 3                      | 45        | 3            | 40        | 4   | 45        | 0                 | 40        | 7                 | <b>63</b> | 4                     | 42        | 21                    | 43        |
| <b>39</b> | 4                      | 53        | 3            | 42        | 2   | 40        | 0                 | 40        | 7                 | <b>65</b> | 4                     | 45        | 20                    | 47        |
| <b>40</b> | 3                      | 45        | 1            | 40        | 2   | 40        | 1                 | 40        | 5                 | 55        | 1                     | 40        | 13                    | 36        |

**Notas al pie de tabla:** Señalamos en negrita las puntuaciones T-score superiores a 60.

*Identificación de las abreviaturas empleadas:* (PD=puntuación directa) (T=T-score) (TOC=trastorno obsesivo-compulsivo) (SCAS=escala de ansiedad infantil de Spence).

## 6.5. Evaluación del sueño en niños normales, niños con trastornos del sueño y pacientes con TDAH.

### 6.5.1. Resultados del diario de sueño en pacientes con TDAH: grupos antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).

El diario de sueño y el cuestionario PSQ fueron cumplimentados por los sujetos del grupo antes de tratamiento (G-AT) y el grupo en revisión (G-R) una vez incluidos en el estudio, de forma que obtuvimos información acerca de las diferencias en los problemas y hábitos de sueño referidos por los padres en una muestra de sujetos TDAH antes de iniciar tratamiento (G-AT), y en otro subgrupo de pacientes TDAH bajo tratamiento con MTF de liberación prolongada (G-R).

Las (**Tablas 6.30 y 6.31**) representan los datos del diario de sueño recogidos durante 1 semana en cada uno de los pacientes del grupo antes de tratamiento y del grupo en revisión, respectivamente. Las tablas constan de 8 columnas. En la primera de ellas ilustramos el número de caso, en la segunda describimos el tiempo medio en conciliar el sueño (en minutos) considerando las latencias de sueño referidas por los padres a lo largo de 1 semana. En la tercera columna ilustramos el número total de despertares referido a lo largo de los 7 días, y en la cuarta columna, el tiempo medio total de sueño (en horas). En la quinta columna representamos el número de días de la semana en las que el sujeto refería despertarse descansado (sensación de sueño reparador), según los padres. La sexta y séptima columnas recogieron, respectivamente, hábitos y estilos de vida, como la actividad realizada justo antes de ir a dormir y el consumo de bebidas con cafeína. Finalmente, en la octava columna se anotaron fenómenos observados por los padres durante el sueño.

A continuación, realizamos un análisis descriptivo de los resultados más relevantes obtenidos en ambos grupos.

#### 6.5.1.1. Tiempo medio en conciliar el sueño.

a) Grupo antes de tratamiento (G-AT) (n=27): en un 78% (21/27) de estos pacientes, aproximadamente, la latencia media referida fue menor a 15 minutos, y entre 15 y 30 minutos en el 22% restante (6/27).

b) Grupo en revisión (G-R) (n=13): la latencia media de sueño referida fue menor a 15 minutos en aproximadamente una tercera parte de los pacientes (4/13), y entre 15 y 30 minutos en la mayoría de ellos (61,54%, 8/13). En 1 sólo paciente (7,70%) los padres refirieron una latencia media entre 30 y 60 minutos.

#### 6.5.1.2. Despertares.

a) Grupo antes de tratamiento (G-AT) (n=27): fueron referidos por los padres de casi un 30% (8/27) de los pacientes de este grupo. De este porcentaje, un 25% (2/8) señalaba latencias medias de sueño superiores a 15 minutos, y un 62,50% (5/8) refería ver la televisión justo antes de irse a dormir. Entre aquellos pacientes que presentaban despertares nocturnos, un 37,50% (3/8) refería 3 despertares a la semana, un 25% (2/8) indicaba 1 y 2 despertares en 7 días, respectivamente, y un 12,50% (1/8) señalaba hasta 7 despertares por semana.

b) Grupo en revisión (G-R) (n=13): los despertares nocturnos fueron referidos por los padres de casi un 70% de los pacientes de este grupo (9/13), de los cuales alrededor de un 44% (4/9) refería 2 despertares a la semana, un 22% (2/9) señalaba 3 y 7 despertares por semana, respectivamente, y el restante 11% indicaba sólo 1 despertar por semana. De los pacientes que refirieron despertares nocturnos, un 33% (3/9) señalaba latencias medias superiores a 15 minutos, y cerca de un 90% (8/9) indicaba ver la televisión como actividad antes de irse a dormir.

**6.5.1.3. Tiempo total de sueño.**

a) Grupo antes de tratamiento (G-AT) (n=27): el tiempo medio total de sueño referido en este grupo fue de  $8 \pm 1$  horas.

b) Grupo en revisión (G-R) (n=13): el tiempo medio total de sueño referido en este grupo fue de  $7,60 \pm 0,50$  horas.

**6.5.1.4. Sensación de descanso al despertar.**

a) Grupo antes de tratamiento (G-AT) (n=27): alrededor de un 7% de estos pacientes (2/27) refirió levantarse descansado menos de 4 días en semana. En todos ellos los padres habían observado la presencia de más de un despertar nocturno por semana. Del porcentaje restante, cerca de un 41% (11/27) indicaba despertarse descansado 4 días a la semana, un 18,52% (5/27) refería esta sensación durante 5 días a la semana y alrededor de un 33% (9/27) señalaba despertarse con sensación de descanso diariamente.

b) Grupo en revisión (G-R) (n=13): más de un 45% de estos pacientes (6/13) refería sensación de descanso al despertar menos de 4 días a la semana, de los cuales un 83% (5/6) señalaba ver la televisión justo antes de irse a dormir. Del porcentaje restante, un 23% (3/13) y casi un 31% (4/13) indicaba despertarse descansado 4 y 5 días a la semana, respectivamente.

**6.5.1.5. Actividad realizada antes de dormir.**

a) Grupo antes de tratamiento (G-AT) (n=27): casi un 67% (18/27) refería ver la televisión justo antes de irse a dormir.

b) Grupo en revisión (G-R) (n=13): casi un 85% de los pacientes de este grupo (11/13) indicaba ver la televisión como actividad justo antes de irse a dormir.

**6.5.1.6. Consumo de bebidas con cafeína.**

a) Grupo antes de tratamiento (G-AT) (n=27): alrededor de un 7,50% de estos pacientes (2/27) refería consumir bebidas con cafeína durante la tarde. Todos ellos mostraban tiempos de latencia entre 15 y 30 minutos y/o despertares nocturnos.

b) Grupo en revisión (G-R) (n=13): en este grupo ninguno de los pacientes señalaba la ingesta de bebidas con cafeína durante la tarde, mientras que un 23% (3/13) refería consumirlas durante la mañana.

**6.5.1.7. Fenómenos observados durante el sueño.**

Sólo en el caso de 1 paciente del grupo antes de tratamiento (G-AT) los padres refirieron somnoliquias.

**Tabla 6.30.** Resultados del diario de sueño del G-AT (n=27 pacientes).

| Nº | Tiempo medio en conciliar (minutos) | Total despertares en 7 días | Tiempo total de sueño (horas) | Sensación de descanso al despertar | Actividad antes de dormir | Consumo de bebidas con cafeína | Fenómenos durante el sueño |
|----|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 1  | 30                                  | 0                           | 7                             | 4 de 7 días                        | Televisión                | Tarde                          | Ninguno                    |
| 2  | 5                                   | 0                           | 8                             | 7 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |
| 3  | 8                                   | 0                           | 10                            | 0 de 7 días                        | Lectura                   | Nunca                          | Ninguno                    |
| 4  | 10                                  | 0                           | 7                             | 7 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |
| 5  | 7                                   | 0                           | 7                             | 7 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |
| 6  | 5                                   | 0                           | 8                             | 7 de 7 días                        | Televisión                | Mañana                         | Ninguno                    |
| 7  | 10                                  | 0                           | 7                             | 5 de 7 días                        | Televisión                | Mañana                         | Ninguno                    |
| 8  | 10                                  | 0                           | 8                             | 4 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |

|    |    |   |    |             |            |       |             |
|----|----|---|----|-------------|------------|-------|-------------|
| 9  | 7  | 0 | 7  | 7 de 7 días | Lectura    | Nunca | Somniloquia |
| 10 | 25 | 7 | 8  | 4 de 7 días | Televisión | Tarde | Ninguno     |
| 12 | 7  | 0 | 10 | 7 de 7 días | Televisión | Nunca | Ninguno     |
| 13 | 5  | 0 | 9  | 4 de 7 días | Televisión | Nunca | Ninguno     |
| 14 | 15 | 0 | 9  | 4 de 7 días | Televisión | Nunca | Ninguno     |
| 17 | 20 | 3 | 7  | 3 de 7 días | Televisión | Nunca | Ninguno     |
| 18 | 5  | 0 | 10 | 7 de 7 días | Juego      | Nunca | Ninguno     |
| 22 | 10 | 0 | 8  | 5 de 7 días | Televisión | Nunca | Ninguno     |
| 25 | 10 | 2 | 7  | 4 de 7 días | Juego      | Nunca | Ninguno     |
| 28 | 10 | 0 | 8  | 5 de 7 días | Juego      | Nunca | Ninguno     |
| 29 | 10 | 0 | 8  | 4 de 7 días | Lectura    | Nunca | Ninguno     |
| 31 | 15 | 3 | 7  | 3 de 7 días | Televisión | Nunca | Ninguno     |
| 34 | 10 | 0 | 8  | 4 de 7 días | Televisión | Nunca | Ninguno     |
| 35 | 10 | 0 | 8  | 4 de 7 días | Televisión | Nunca | Ninguno     |
| 36 | 10 | 0 | 8  | 4 de 7 días | Estudio    | Nunca | Ninguno     |
| 37 | 20 | 1 | 9  | 7 de 7 días | Televisión | Nunca | Ninguno     |
| 38 | 10 | 3 | 8  | 5 de 7 días | Estudio    | Nunca | Ninguno     |
| 39 | 10 | 1 | 8  | 5 de 7 días | Televisión | Nunca | Ninguno     |
| 40 | 10 | 2 | 8  | 4 de 7 días | Juego      | Nunca | Ninguno     |

**Tabla 6.31.** Resultados del diario de sueño del G-R (n=13 pacientes).

| Nº | Tiempo medio en conciliar (minutos) | Total de despertares en 7 días | Tiempo total de sueño (horas) | Sensación de descanso al despertar | Actividad antes de dormir | Consumo de bebidas con cafeína | Fenómenos durante el sueño |
|----|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 11 | 40                                  | 7                              | 8                             | 2 de 7 días                        | Televisión                | Mañana                         | Ninguno                    |
| 15 | 15                                  | 0                              | 8                             | 5 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |
| 16 | 15                                  | 2                              | 8                             | 5 de 7 días                        | Televisión                | Mañana                         | Ninguno                    |
| 19 | 15                                  | 1                              | 8                             | 4 de 7 días                        | Juego                     | Nunca                          | Ninguno                    |
| 20 | 20                                  | 2                              | 8                             | 5 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |
| 21 | 15                                  | 2                              | 7                             | 3 de 7 días                        | Televisión                | Mañana                         | Ninguno                    |
| 23 | 30                                  | 0                              | 7                             | 2 de 7 días                        | Estudio                   | Nunca                          | Ninguno                    |
| 24 | 15                                  | 7                              | 7                             | 3 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |
| 26 | 25                                  | 3                              | 7                             | 2 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |
| 27 | 10                                  | 3                              | 8                             | 5 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |
| 30 | 10                                  | 2                              | 7                             | 2 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |
| 32 | 6                                   | 0                              | 8                             | 4 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |
| 33 | 10                                  | 0                              | 8                             | 4 de 7 días                        | Televisión                | Nunca                          | Ninguno                    |

### 6.5.2. Resultados del Cuestionario de Sueño Pediátrico (PSQ) versión reducida en pacientes con TDAH.

En las (Tablas 6.32 y 6.33) ilustramos el número de respuestas positivas (segunda columna) dadas por cada uno de los pacientes de los grupos G-AT y G-R, respectivamente.

Observamos que aproximadamente un 7,50% (2/27) de los pacientes del G-AT señaló positivamente más de 8 preguntas. Esto no ocurrió en ninguno de los pacientes del G-R.

Aunque hemos mencionado que el hallazgo de más de 8 respuestas positivas en este cuestionario podría ser sugerente de un posible TRS, no hemos de olvidar que los diversos



cuestionarios y test son pruebas orientativas a ser correlacionadas con la clínica, por lo que no tienen utilidad diagnóstica cuando son consideradas de forma aislada.

Correlacionando estos resultados con los del diario de sueño, uno de los dos pacientes del grupo pre-tratamiento con más de 8 respuestas positivas en el PSQ (caso número 17) refería un promedio de tiempo de latencia de sueño de 20 minutos, despertares nocturnos y la sensación de despertarse descansado menos de 4 días a la semana.

**Tabla 6.32.** Resultados del cuestionario de sueño PSQ en el G-AT (n=27 pacientes).

| <b>Caso Nº</b> | <b>Nº respuestas positivas PSQ</b> |
|----------------|------------------------------------|
| 1              | 2 / 22                             |
| 2              | 2 / 22                             |
| 3              | 2 / 22                             |
| 4              | 1 / 22                             |
| 5              | 3 / 22                             |
| 6              | 4 / 22                             |
| 7              | 2 / 22                             |
| 8              | 3 / 22                             |
| 9              | 4 / 22                             |
| 10             | 3 / 22                             |
| 12             | 4 / 22                             |
| 13             | 3 / 22                             |
| 14             | 4 / 22                             |
| 17             | <b>14 / 22</b>                     |
| 18             | <b>14 / 22</b>                     |
| 22             | 1 / 22                             |
| 25             | 1 / 22                             |
| 28             | 2 / 22                             |
| 29             | 2 / 22                             |
| 31             | 2 / 22                             |
| 34             | 2 / 22                             |
| 35             | 1 / 22                             |
| 36             | 1 / 22                             |
| 37             | 3 / 22                             |
| 38             | 5 / 22                             |
| 39             | 0 / 22                             |
| 40             | 4 / 22                             |

**Tabla 6.33.** Resultados del cuestionario de sueño PSQ en el G-R (n=13 pacientes).

| <b>Caso Nº</b> | <b>Nº respuestas positivas PSQ</b> |
|----------------|------------------------------------|
| 11             | 2 / 22                             |
| 15             | 2 / 22                             |
| 16             | 7 / 22                             |
| 19             | 2 / 22                             |
| 20             | 1 / 22                             |
| 21             | 1 / 22                             |
| 23             | 1 / 22                             |
| 24             | 4 / 22                             |
| 26             | 2 / 22                             |
| 27             | 1 / 22                             |
| 30             | 4 / 22                             |
| 32             | 1 / 22                             |
| 33             | 2 / 22                             |

### 6.5.3. Resultados del análisis actigráfico.

#### 6.5.3.1. Primera fase del proyecto: grupo control (G-C) y grupo TS (G-TS).

En primera instancia se compararon las variables actigráficas de sueño (media  $\pm$  desviación estándar) entre ambos grupos, para lo cual llevamos a cabo un análisis de la varianza y un análisis posterior al ANOVA mediante el test de Bonferroni en aquellos casos en los que la ( $F$ ) experimental fue superior al correspondiente teórico de la tabla de Snedecor. En la (**Tabla 6.34**) representamos las cifras del estadístico ( $t$ ) de la distribución de Bonferroni y de ( $p$ ) con el correspondiente valor de significación estadística (entre paréntesis el valor previo obtenido de la  $F$  experimental).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en el *momento de fin del sueño*, el *tiempo real de sueño*, el *tiempo real despierto*, la *eficiencia de sueño*, el *tiempo de latencia* y el *número de despertares*. El momento de *fin del sueño* fue significativamente más tardío en el G-C, así como el *tiempo real de sueño*, el *porcentaje de tiempo real de sueño* y la *eficiencia de sueño* fueron significativamente más elevados en este grupo. Por su parte, en el G-TS fueron significativamente más prolongados el *tiempo real despierto*, el *porcentaje de tiempo real despierto* y la *latencia de sueño*, y significativamente mayor el *número de episodios de despertar*.

En una segunda etapa se seleccionaron 14 pacientes de los 124 del G-TS en quienes, tras realizar un perfil secretor de melatonina de 24 horas (como detallaremos posteriormente), se demostraron evidencias de alteraciones en el ritmo de secreción, en su producción o desplazamiento de la acrofase (momento de máxima secreción de melatonina). En este subconjunto del G-TS, una segunda exploración actigráfica durante 3 días tras la administración de un placebo durante 1 semana continuaba demostrando un perfil de sueño claramente inferior al del grupo general del que habían sido seleccionados (**Tabla 6.35**).

Tras el ensayo final con melatonina a dosis de 3 mg/día, 30 minutos antes de irse a la cama y durante 3 meses consecutivos, una tercera exploración actigráfica en este subconjunto de 14 pacientes del G-TS logró demostrar un perfil muy similar al del G-C (**Tabla 6.36**). Sólo en 3 pacientes de los 14 (21,42%) no se corroboraron estos resultados y continuaron con trastornos del sueño similares a pesar de haberse modificado su patrón secretor de melatonina.

**Tabla 6.34.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros obtenidos en el análisis de sueño actigráfico en los grupos G-C y G-TS (los valores de tiempo se expresan como HH:MM:SS, siendo HH=horas, MM=minutos, SS=segundos) ( $N.S.$ = no significativo).

| Parámetros actigráficos             | G-C<br>Media $\pm$ DE   | G-TS<br>Media $\pm$ DE  | Análisis comparativo<br>t/p (F)                |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| 1. Momento de acostarse (HH:MM:SS)  | 22:15:00 $\pm$ 00:45:00 | 22:33:00 $\pm$ 00:42:00 | 1,95 / N.S.<br>(F = 35,60)                     |
| 2. Inicio del sueño (HH:MM:SS)      | 22:19:00 $\pm$ 00:42:00 | 22:40:00 $\pm$ 00:42:00 | 2,27 / N.S.<br>(F = 31,99)                     |
| 3. Fin del sueño (HH:MM:SS)         | 08:09:00 $\pm$ 00:21:00 | 07:52:00 $\pm$ 00:22:00 | <b>34,40 / &lt;0,001</b><br><b>(F = 594,1)</b> |
| 4. Momento de levantarse (HH:MM:SS) | 08:12:00 $\pm$ 00:22:00 | 08:08:00 $\pm$ 00:24:00 | 12,72 / N.S.<br>(F = 110,29)                   |
| 5. Tiempo en cama (HH:MM)           | 09:52 $\pm$ 00:38       | 09:35 $\pm$ 00:36       | 2.31 / N.S.<br>(F = 63,91)                     |

|  |               |               |   |
|--|---------------|---------------|---|
| <b>6. Tiempo asumido de sueño (HH:MM)</b>          | 09:30 ± 00:30 | 09:18 ± 00:29 | 1,98/ N.S.<br>(F = 91,78)                   |
| <b>7. Tiempo real de sueño (HH:MM)</b>             | 09:20 ± 00:27 | 08:40 ± 00:25 | <b>17,10/ &lt; 0,001</b><br>(F = 243,90)    |
| <b>8. Porcentaje de tiempo real de sueño (%)</b>   | 98,24 ± 0,70  | 93,1 ± 0,80   | <b>52,30/ &lt; 0,001</b><br>(F = 1433,60)   |
| <b>9. Tiempo real despierto (HH:MM)</b>            | 00:08 ± 00:06 | 00:35 ± 00:20 | <b>14/ &lt; 0,001</b><br>(F = 113,40)       |
| <b>10. Porcentaje de tiempo real despierto (%)</b> | 1,40 ± 0,11   | 6,80 ± 0,15   | <b>312,10/ &lt; 0,001</b><br>(F = 51045,40) |
| <b>11. Eficiencia de sueño (%)</b>                 | 94,50 ± 0,85  | 90,40 ± 0,90  | <b>36,20/ &lt; 0,001</b><br>(F = 702,30)    |
| <b>12. Latencia de sueño (HH:MM)</b>               | 00:03 ± 00:01 | 00:10 ± 00:02 | 28,10/ <0,001<br>(F = 433,80)               |
| <b>13. Episodios de despertar</b>                  | 1,30 ± 1,70   | 3,40 ± 2,30   | 8,20/ <0,001<br>(F = 36,52)                 |

**Tabla 6.35.** Resultados (en forma de media ± desviación estándar) de los parámetros obtenidos en el análisis de sueño actigráfico en los grupos G-C y G-TS tras administración de placebo (los valores de tiempo se expresan como HH:MM:SS, siendo HH=horas, MM=minutos, SS=segundos).

| <b>Parámetros actigráficos</b>                     | <b>G-C</b><br>Media ± DE | <b>G-TS</b><br>Media ± DE |
|--|--------------------------|---------------------------|
| <b>1. Momento de acostarse (HH:MM:SS)</b>          | 22:15:00 ± 00:45:00      | 22:45:00 ± 00:52:00       |
| <b>2. Inicio del sueño (HH:MM:SS)</b>              | 22:19:00 ± 00:42:00      | 22:53:00 ± 00:41:00       |
| <b>3. Fin del sueño (HH:MM:SS)</b>                 | 08:09:00 ± 00:21:00      | 07:41:00 ± 00:22:00       |
| <b>4. Momento de levantarse (HH:MM:SS)</b>         | 08:12:00 ± 00:22:00      | 08:00:00 ± 00:27:00       |
| <b>5. Tiempo en cama (HH:MM)</b>                   | 09:52 ± 00:38            | 09:15 ± 00:36             |
| <b>6. Tiempo asumido de sueño (HH:MM)</b>          | 09:30 ± 00:30            | 07:48 ± 00:29             |
| <b>7. Tiempo real de sueño (HH:MM)</b>             | 09:20 ± 00:27            | 06:53 ± 00:21             |
| <b>8. Porcentaje de tiempo real de sueño (%)</b>   | 98,24 ± 0,70             | 88,20 ± 2,80              |
| <b>9. Tiempo real despierto (HH:MM)</b>            | 00:08 ± 00:06            | 00:55 ± 00:12             |
| <b>10. Porcentaje de tiempo real despierto (%)</b> | 1,40 ± 0,11              | 11,70 ± 15,0              |

|                                      |               |               |
|--------------------------------------|---------------|---------------|
| <b>11. Eficiencia de sueño (%)</b>   | 94,50 ± 0,85  | 81,45 ± 1,90  |
| <b>12. Latencia de sueño (HH:MM)</b> | 00:03 ± 00:01 | 00:18 ± 00:02 |
| <b>13. Episodios de despertar</b>    | 1,30 ± 1,70   | 6,20 ± 2,30   |

**Tabla 6.36.** Resultados (en forma de media ± desviación estándar) de los parámetros obtenidos en el análisis de sueño actigráfico en los grupos G-C y G-TS tras ensayo terapéutico con melatonina (los valores de tiempo se expresan como HH:MM:SS, siendo HH=horas, MM=minutos, SS=segundos).

| <b>Parámetros actigráficos</b>                     | <b>G-C</b><br>Media ± DE | <b>G-TS</b><br>Media ± DE |
|--|--------------------------|---------------------------|
| <b>1. Momento de acostarse (HH:MM:SS)</b>          | 22:15:00 ± 00:45:00      | 22:20:00 ± 00:32:00       |
| <b>2. Inicio del sueño (HH:MM:SS)</b>              | 22:19:00 ± 00:42:00      | 22:23:00 ± 00:10:00       |
| <b>3. Fin del sueño (HH:MM:SS)</b>                 | 08:09:00 ± 00:21:00      | 07:45:00 ± 00:12:00       |
| <b>4. Momento de levantarse (HH:MM:SS)</b>         | 08:12:00 ± 00:22:00      | 07:58:00 ± 00:22:00       |
| <b>5. Tiempo en cama (HH:MM)</b>                   | 09:52 ± 00:38            | 09:38 ± 00:24             |
| <b>6. Tiempo asumido de sueño (HH:MM)</b>          | 09:30 ± 00:30            | 09:22 ± 00:20             |
| <b>7. Tiempo real de sueño (HH:MM)</b>             | 09:20 ± 00:27            | 09:10 ± 00:21             |
| <b>8. Porcentaje de tiempo real de sueño (%)</b>   | 98,24 ± 0,70             | 97,20 ± 4,80              |
| <b>9. Tiempo real despierto (HH:MM)</b>            | 00:08 ± 00:06            | 00:12 ± 00:10             |
| <b>10. Porcentaje de tiempo real despierto (%)</b> | 1,40 ± 0,11              | 2,70 ± 2,50               |
| <b>11. Eficiencia de sueño (%)</b>                 | 94,50 ± 0,85             | 95,15 ± 2,90              |
| <b>12. Latencia de sueño (HH:MM)</b>               | 00:03 ± 00:01            | 00:05 ± 00:03             |
| <b>13. Episodios de despertar</b>                  | 1,30 ± 1,70              | 2,20 ± 2,40               |

### 6.5.3.2. Segunda fase del proyecto: pacientes con TDAH.

#### ❖ *Análisis descriptivo de las variables actigráficas.*

En la (Tabla 6.37) representamos los valores medios y desviación estándar de cada una de las variables obtenidas en las distintas exploraciones actigráficas realizadas en la segunda

fase del proyecto. A modo de resumen, en la primera columna podemos visualizar los nombres de las 28 variables actigráficas analizadas en cada exploración y ya descritas en la sección de metodología. En la segunda columna observamos los resultados (media  $\pm$  DE) del grupo de pacientes estudiados antes de iniciar tratamiento. En la tercera columna fueron recogidos los resultados de los pacientes anteriores al mes de haber recibido melatonina, además del tratamiento psicoestimulante y la suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3 (grupo después de tratamiento o G-DT) (n=27). Por último, en la cuarta columna fueron expresados los valores correspondientes al grupo en revisión o G-R (n=13), quienes no recibieron melatonina.

A continuación, describimos por separado los resultados de cada grupo en relación a los parámetros actigráficos más indicativos para evaluar la calidad del sueño.

#### **a) Pacientes del G-AT.**

Alrededor de un 33% de estos pacientes (9/27) mostraba valores notablemente más elevados respecto al resto de su muestra en los parámetros de *minutos de movilidad* (entre 57 y 168 minutos) y *episodios de inmovilidad* (entre 61 y 82 episodios). De este porcentaje, más del 50% (5/9) también presentaba valores superiores al promedio grupal en los parámetros de *episodios de sueño* (entre 48 y 61 episodios) e *índice de fragmentación* (entre 38% y 73%), y valores relativamente más bajos de *eficiencia de sueño* (entre 76% y 79%). Por otro lado, en casi un 67% (6/9) de estos pacientes se registraron más de 40 *despertares nocturnos*, y *tiempos de latencia* entre 20 y 30 minutos en un 45% (4/9).

De forma general, un 67% (6/9) de los pacientes del G-AT con valores alterados en los parámetros actigráficos se correspondía con aquellos que, en el diario de sueño, referían presentar despertares nocturnos, mayores tiempos de conciliación y/o una menos frecuente sensación de descanso al despertar. Si comparamos el tiempo total de sueño según el diario con el tiempo real de sueño analizado mediante actigrafía, observamos que el primero sobreestimaba este parámetro en aproximadamente el 15% de los pacientes (4/27). La paciente cuya madre refería somnolencia mostraba mayores puntuaciones en los *minutos de movilidad* y en el *índice de fragmentación*. En relación al cuestionario de sueño PSQ, 1 de los 2 pacientes que contestaron positivamente más de 8 preguntas estuvo entre aquellos 9 sujetos con parámetros actigráficos alterados respecto al resto de la muestra pre-tratamiento.

#### **b) Pacientes del G-DT.**

Al mes de complementar el tratamiento con melatonina, observamos que aproximadamente un 15% (4/27) de los pacientes presentaba valores notoriamente más elevados en los parámetros de *minutos de movilidad* (entre 73 y 167 minutos), *episodios de inmovilidad* (entre 60 y 83 episodios) y *episodios de sueño* (entre 48 y 61 episodios). La mitad de estos pacientes (2/4) mostraba, a su vez, valores relativamente bajos en *eficiencia de sueño* (entre 77% y 63,5%) y relativamente elevados en lo que a *latencia de sueño* (entre 18 y 30 minutos) e *índice de fragmentación* (entre 42% y 70%) se refiere. Todos estos pacientes habían presentado valores actigráficos alterados en el G-AT.

#### **c) Pacientes del G-R.**

Alrededor de un 31% (4/13) de los pacientes en tratamiento exclusivo con MTF mostraba puntuaciones notoriamente superiores al promedio grupal en los parámetros de *minutos de movilidad* (entre 59 y 64 minutos), *episodios de inmovilidad* (entre 51 y 73 episodios), *episodios de sueño* (entre 42 y 47 episodios) y *latencia de sueño* (entre 25 y 30 minutos). La mitad de estos pacientes (2/4), a su vez, registraba más de 40 *despertares nocturnos* según la actigrafía, un *índice de fragmentación* alrededor del 40% y una *eficiencia de sueño* en torno al 70%.

Este porcentaje de pacientes había señalado, de forma general, la presencia de despertares nocturnos, mayores tiempos de latencia y una menos frecuente sensación de sueño reparador en el diario de sueño.

**Tabla 6.37.** Resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros obtenidos en el análisis de sueño actigráfico en cada grupo de pacientes con TDAH (los valores de tiempo se expresan como HH:MM:SS, siendo HH=horas, MM=minutos, SS=segundos).

| <b>Parámetros actigráficos</b>                        | <b>G-AT</b><br>Media $\pm$ DE | <b>G-DT</b><br>Media $\pm$ DE | <b>G-R</b><br>Media $\pm$ DE |
|---|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <b>1. Momento de acostarse (HH:MM:SS)</b>             | 22:59:35 $\pm$ 01:05:00       | 23:02:00 $\pm$ 01:01:00       | 23:14:08 $\pm$ 00:49:27      |
| <b>2. Inicio del sueño (HH:MM:SS)</b>                 | 23:11:31 $\pm$ 01:10:00       | 23:08:38 $\pm$ 01:04:27       | 23:37:00 $\pm$ 01:11:00      |
| <b>3. Fin del sueño (HH:MM:SS)</b>                    | 07:56:53 $\pm$ 00:48:37       | 08:06:18 $\pm$ 00:53:59       | 07:58:51 $\pm$ 00:31:32      |
| <b>4. Momento de levantarse (HH:MM:SS)</b>            | 08:05:49 $\pm$ 00:42:37       | 08:07:59 $\pm$ 00:54:06       | 08:05:51 $\pm$ 00:31:13      |
| <b>5. Tiempo en cama (HH:MM)</b>                      | 08:54 $\pm$ 00:46             | 09:07 $\pm$ 00:41             | 08:51 $\pm$ 00:42            |
| <b>6. Tiempo asumido de sueño (HH:MM)</b>             | 08:45 $\pm$ 00:44             | 08:57 $\pm$ 00:49             | 08:23 $\pm$ 00:54            |
| <b>7. Tiempo real de sueño (HH:MM)</b>                | 07:43 $\pm$ 00:49             | 08:05 $\pm$ 00:41             | 07:20 $\pm$ 00:47            |
| <b>8. Porcentaje de tiempo real de sueño (%)</b>      | 86,67 $\pm$ 6,73              | 89,22 $\pm$ 5,51              | 87,63 $\pm$ 4,55             |
| <b>9. Tiempo real despierto (HH:MM)</b>               | 01:12 $\pm$ 00:44             | 01:11 $\pm$ 00:44             | 01:02 $\pm$ 00:27            |
| <b>10. Porcentaje de tiempo real despierto (%)</b>    | 13,20 $\pm$ 6,75              | 13,10 $\pm$ 6,50              | 12,43 $\pm$ 4,52             |
| <b>11. Eficiencia de sueño (%)</b>                    | 83,76 $\pm$ 7,13              | 83,50 $\pm$ 6,24              | 82,71 $\pm$ 6,50             |
| <b>12. Latencia de sueño (HH:MM)</b>                  | 00:11 $\pm$ 00:11             | 00:10 $\pm$ 00:08             | 00:22 $\pm$ 00:10            |
| <b>13. Episodios de sueño</b>                         | 36,40 $\pm$ 13,40             | 37,21 $\pm$ 10,52             | 33,37 $\pm$ 12,0             |
| <b>14. Episodios de despertar</b>                     | 37,0 $\pm$ 13,60              | 37,66 $\pm$ 10,70             | 34,06 $\pm$ 12,11            |
| <b>15. Principal episodio de sueño (HH:MM:SS)</b>     | 00:16:04 $\pm$ 00:13:50       | 00:13:26 $\pm$ 00:03:37       | 00:08:10 $\pm$ 00:06:14      |
| <b>16. Principal episodio de despertar (HH:MM:SS)</b> | 00:02:06 $\pm$ 00:01:35       | 00:02:05 $\pm$ 00:01:42       | 00:02:12 $\pm$ 00:01:16      |

|   |                       |                       |                     |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>17. Minutos de inmovilidad</b>                       | 473 ± 46,05min        | 470,40 ± 52,23min     | 461,171 ± 46,70min  |
| <b>18. Porcentaje de tiempo inmóvil (%)</b>             | 90,0 ± 6,0            | 89,4 ± 6,0            | 92,0 ± 2,10         |
| <b>19. Minutos de movilidad</b>                         | 52,44 ± 32,45min      | 55,26 ± 31,57min      | 42,10 ± 13,76min    |
| <b>20. Porcentaje de tiempo móvil (%)</b>               | 9,72 ± 6,0            | 10,54 ± 6,13          | 8,50 ± 2,10         |
| <b>21. Episodios de inmovilidad</b>                     | 53,0 ± 19,0           | 55,0 ± 14,0           | 48,41 ± 17,50       |
| <b>22. Principal episodio de inmovilidad (HH:MM:SS)</b> | 00:12:34 ± 00:13:19   | 00:10:47 ± 00:02:38   | 00:14:35 ± 00:10:08 |
| <b>23. Episodios de inmovilidad ≤ 1minuto</b>           | 12,10 ± 6,0           | 12,73 ± 5,0           | 12,01 ± 7,11        |
| <b>24. Episodios de inmovilidad ≤ 1minuto (%)</b>       | 20,44 ± 7,80          | 21,67 ± 6,50          | 21,73 ± 8,30        |
| <b>25. Puntuación total de actividad</b>                | 11 019,03 ± 15 841,41 | 12 273,35 ± 16 889,38 | 6 255,86 ± 3 229,43 |
| <b>26. Actividad principal por época</b>                | 10,20 ± 14,71         | 11,43 ± 16,04         | 6,17 ± 2,73         |
| <b>27. Actividad principal superior a 0 por época</b>   | 80,40 ± 41,24         | 83,0 ± 46,40          | 82,03 ± 25,06       |
| <b>28. Índice de Fragmentación (%)</b>                  | 30,20 ± 13,26         | 31,32 ± 11,40         | 30,21 ± 9,10        |

❖ *Análisis comparativo de las variables actigráficas entre los grupos de pacientes.*

*a) Análisis comparativo entre el grupo con TDAH antes (G-AT) y después de tratamiento (G-DT).*

En este caso llevamos a cabo una comparación de medias para datos apareados por medio de la prueba t de Student. En la última columna de la (Tabla 6.38) representamos los valores del estadístico (*t*) y de (*p*) con el correspondiente valor de significación estadística ( $\alpha=0,05$ ), obtenidos al comparar cada una de las variables actigráficas entre los sujetos antes y después de recibir tratamiento con melatonina, MTF y ácidos grasos DHA/EPA.

Recordaremos que, para el objetivo de este proyecto, se administró melatonina con la finalidad de regular o mejorar el sueño en pacientes TDAH que, además, recibieron MTF. Como podemos observar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos G-AT y G-DT para las distintas variables de sueño analizadas, salvo en el caso del *tiempo real de sueño* (Tabla 6.38), que fue significativamente más prolongado al mes de iniciar tratamiento con melatonina.

A continuación, resaltamos los resultados obtenidos en las variables actigráficas más relevantes (Tabla 6.38):

- *Momento de acostarse:* fue de 22 horas, 59 minutos y 35 segundos ( $\pm 1$  hora y 5 minutos) en el G-AT, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con el G-DT (23 horas y 2 minutos  $\pm 1$  hora y 1 minuto) ( $p = N.S.$ )

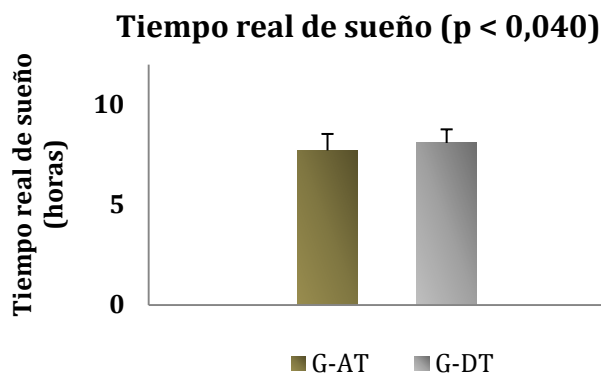
- *Inicio del sueño*: fue de 23 horas, 11 minutos y 31 segundos ( $\pm 1$  hora y 10 minutos) en el G-AT en comparación con 23 horas, 8 minutos y 38 segundos ( $\pm 1$  hora, 4 minutos y 27 segundos) en el G-DT ( $p = N.S.$ ).
- *Tiempo real de sueño*: fue de 7 horas y 43 minutos ( $\pm 49$  minutos) en el G-AT, y de 8 horas y 5 minutos ( $\pm 41$  minutos) en el G-DT. El valor obtenido de ( $t$ ) experimental fue de 2,122, que resultó en diferencias estadísticamente significativas al compararlo con la ( $t$ ) teórica ( $p < 0,040$ ) (**Figura 6.3**).
- *Eficiencia de sueño*: fue de 83,76% ( $\pm 7,13\%$ ) en el G-AT, y de 83,5% ( $\pm 6,24\%$ ) en el G-DT, lo que resultó en una diferencia no estadísticamente significativa ( $p = N.S.$ ).
- *Latencia de sueño*: tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = N.S.$ ) entre la latencia de sueño en el G-AT ( $11 \pm 11$  minutos) y en el G-DT ( $10 \pm 8$  minutos).
- *Episodios de despertar*: la media de despertares en el G-AT fue de 37,0 ( $\pm 13,60$ ), y de 37,66 ( $\pm 10,70$ ) en el G-DT ( $p = N.S.$ ).
- *Minutos de movilidad*: no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = N.S.$ ) entre los minutos de movilidad en el G-AT ( $52,44 \pm 32,45$  minutos) y en el G-DT ( $55,26 \pm 31,57$  minutos).
- *Episodios de inmovilidad*: fueron de 53,0 ( $\pm 19,0$ ) en el G-AT, y de 55,0 ( $\pm 14,0$ ) episodios en el G-DT ( $p = N.S.$ ).
- *Índice de fragmentación*: fue de 30,20% ( $\pm 13,26\%$ ) en el G-AT, y de 31,32% ( $\pm 11,40\%$ ) en el G-DT ( $p = N.S.$ ), valores en ambos casos dentro del límite normal<sup>1289</sup>.

**Tabla 6.38.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de las variables de sueño actigráficas entre los grupos G-AT y G-DT (los valores de tiempo se expresan como HH:MM:SS, siendo HH=horas, MM=minutos, SS=segundos).

| Parámetros actigráficos                          | G-AT<br>Media $\pm$ DE  | G-DT<br>Media $\pm$ DE  | Análisis comparativo<br>t/p |
|--|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| <b>1. Momento de acostarse (HH:MM:SS)</b>        | 22:59:35 $\pm$ 01:05:00 | 23:02:00 $\pm$ 01:01:00 | 0,129/0,897                 |
| <b>2. Inicio del sueño (HH:MM:SS)</b>            | 23:11:31 $\pm$ 01:10:00 | 23:08:38 $\pm$ 01:04:27 | 0,137/0,891                 |
| <b>3. Fin del sueño (HH:MM:SS)</b>               | 07:56:53 $\pm$ 00:48:37 | 08:06:18 $\pm$ 00:53:59 | 0,586/0,561                 |
| <b>4. Momento de levantarse (HH:MM:SS)</b>       | 08:05:49 $\pm$ 00:42:37 | 08:07:59 $\pm$ 00:54:06 | 0,144/0,886                 |
| <b>5. Tiempo en cama (HH:MM)</b>                 | 08:54 $\pm$ 00:46       | 09:07 $\pm$ 00:41       | 0,968/0,339                 |
| <b>6. Tiempo asumido de sueño (HH:MM)</b>        | 08:45 $\pm$ 00:44       | 08:57 $\pm$ 00:49       | 0,867/0,391                 |
| <b>7. Tiempo real de sueño (HH:MM)</b>           | 07:43 $\pm$ 00:49       | 08:05 $\pm$ 00:41       | <b>2,122/0,040</b>          |
| <b>8. Porcentaje de tiempo real de sueño (%)</b> | 86,67 $\pm$ 6,73        | 89,22 $\pm$ 5,51        | 1,310/0,197                 |
| <b>9. Tiempo real despierto (HH:MM)</b>          | 01:12 $\pm$ 00:44       | 01:11 $\pm$ 00:44       | 0,084/0,933                 |



|   |                       |                       |             |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------|
| <b>10. Porcentaje de tiempo real despierto (%)</b>      | 13,2 ± 6,75           | 13,10 ± 6,50          | 0,053/0,957 |
| <b>11. Eficiencia de sueño (%)</b>                      | 83,76 ± 7,13          | 83,50 ± 6,24          | 0,135/0,892 |
| <b>12. Latencia de sueño (HH:MM)</b>                    | 00:11 ± 00:11         | 00:10 ± 00:08         | 0,388/0,699 |
| <b>13. Episodios de sueño</b>                           | 36,40 ± 13,4          | 37,21 ± 10,52         | 0,213/0,832 |
| <b>14. Episodios de despertar</b>                       | 37,0 ± 13,60          | 37,66 ± 10,70         | 0,205/0,838 |
| <b>15. Principal episodio de sueño (HH:MM:SS)</b>       | 00:16:04 ± 00:13:50   | 00:13:26 ± 00:03:37   | 0,806/0,425 |
| <b>16. Principal episodio de despertar (HH:MM:SS)</b>   | 00:02:06 ± 00:01:35   | 00:02:05 ± 00:01:42   | 0,030/0,976 |
| <b>17. Minutos de inmovilidad</b>                       | 473 ± 46,05min        | 470,40 ± 52,23min     | 0,162/0,871 |
| <b>18. Porcentaje de tiempo inmóvil (%)</b>             | 90,0 ± 6,0            | 89,40 ± 6,0           | 0,443/0,659 |
| <b>19. Minutos de movilidad</b>                         | 52,44 ± 32,45min      | 55,26 ± 31,57min      | 0,280/0,781 |
| <b>20. Porcentaje de tiempo móvil (%)</b>               | 9,72 ± 6,0            | 10,54 ± 6,13          | 0,437/0,664 |
| <b>21. Episodios de inmovilidad</b>                     | 53,0 ± 19,0           | 55,0 ± 14,0           | 0,395/0,695 |
| <b>22. Principal episodio de inmovilidad (HH:MM:SS)</b> | 00:12:34 ± 00:13:19   | 00:10:47 ± 00:02:38   | 0,896/0,375 |
| <b>23. Episodios de inmovilidad ≤ 1minuto</b>           | 12,10 ± 6,0           | 12,73 ± 5,0           | 0,370/0,713 |
| <b>24. Episodios de inmovilidad ≤ 1minuto (%)</b>       | 20,44 ± 7,80          | 21,67 ± 6,50          | 0,543/0,589 |
| <b>25. Puntuación total de actividad</b>                | 11 019,03 ± 15 841,41 | 12 273,35 ± 16 889,38 | 0,245/0,807 |
| <b>26. Actividad principal por época</b>                | 10,20 ± 14,71         | 11,43 ± 16,04         | 0,260/0,796 |
| <b>27. Actividad principal superior a 0 por época</b>   | 80,40 ± 41,24         | 83,0 ± 46,40          | 0,182/0,856 |
| <b>28. Índice de Fragmentación (%)</b>                  | 30,20 ± 13,26         | 31,32 ± 11,40         | 0,291/0,772 |



**Figura 6.3.** Tiempo real de sueño medido por actigrafía en los grupos G-AT y G-DT.

**b) Análisis comparativo entre el grupo TDAH antes de tratamiento (G-AT) y el grupo control (G-C).**

En este apartado es donde entra a formar parte de nuestras comparaciones el grupo control o de referencia de la primera fase del proyecto. De esta forma, pudimos comparar algunas variables actigráficas entre niños sanos (G-C) y niños con TDAH sin medicación (G-AT). Los valores de significación estadística fueron representados en las (Tabla 6.39). En este caso llevamos a cabo una prueba t de Student para datos independientes. La prueba de Kolmogorov-Smirnov confirmó la distribución normal de ambas muestras.

Las variables actigráficas comparadas fueron *momento de acostarse*, *inicio del sueño*, *fin del sueño*, *momento de levantarse*, *tiempo en cama*, *tiempo asumido de sueño*, *tiempo real de sueño*, *eficiencia de sueño* y *latencia de sueño*. Como podemos observar, los valores actigráficos para *tiempo en cama*, *tiempo asumido de sueño*, *tiempo real de sueño* y *eficiencia de sueño* fueron significativamente menores en el grupo de niños con TDAH (G-AT) en comparación con controles sanos (G-C) ( $p < 0,001$ ). El *momento de acostarse* ( $p < 0,005$ ) y el *inicio del sueño* ( $p < 0,002$ ) fueron significativamente más tardíos en los pacientes con TDAH (G-AT). En consecuencia, la *latencia de sueño* fue significativamente más prolongada en ellos ( $p < 0,002$ ).

**Tabla 6.39.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de las variables de sueño actigráficas entre el G-C y el G-AT (los valores de tiempo se expresan como HH:MM:SS, siendo HH=horas, MM=minutos, SS=segundos).

| Parámetros actigráficos             | G-C<br>Media $\pm$ DE   | G-AT<br>Media $\pm$ DE  | Análisis comparativo<br>t/p |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 1. Momento de acostarse (HH:MM:SS)  | 22:15:00 $\pm$ 00:45:00 | 22:59:35 $\pm$ 01:05:00 | 3,076/0,005                 |
| 2. Inicio del sueño (HH:MM:SS)      | 22:19:00 $\pm$ 00:42:00 | 23:11:31 $\pm$ 01:10:00 | 3,403/0,002                 |
| 3. Fin del sueño (HH:MM:SS)         | 08:09:00 $\pm$ 00:21:00 | 07:56:53 $\pm$ 00:48:37 | 1,146/0,263                 |
| 4. Momento de levantarse (HH:MM:SS) | 08:12:00 $\pm$ 00:22:00 | 08:05:49 $\pm$ 00:42:37 | 0,664/0,512                 |
| 5. Tiempo en cama (HH:MM)           | 09:52 $\pm$ 00:38       | 08:54 $\pm$ 00:46       | 5,561/0,001                 |

|  |               |               |                     |
|--|---------------|---------------|---------------------|
| <b>6. Tiempo asumido de sueño (HH:MM)</b>        | 09:30 ± 00:30 | 08:45 ± 00:44 | <b>4,5901/0,001</b> |
| <b>7. Tiempo real de sueño (HH:MM)</b>           | 09:20 ± 00:27 | 07:43 ± 00:49 | <b>9,789/0,001</b>  |
| <b>8. Porcentaje de tiempo real de sueño (%)</b> | 98,24 ± 0,7   | 86,67 ± 6,73  | <b>8,055/0,001</b>  |
| <b>9. Eficiencia de sueño (%)</b>                | 94,50 ± 0,85  | 83,76 ± 7,13  | <b>7,056/0,001</b>  |
| <b>10. Latencia de sueño (HH:MM)</b>             | 00:03 ± 00:01 | 00:11 ± 00:11 | <b>3,408/0,002</b>  |

*c) Análisis comparativo entre el grupo TDAH antes de tratamiento (G-AT) y el grupo TDAH en revisión (G-R).*

En la (Tabla 6.40) representamos los valores de significación estadística resultantes ( $t/p$ ) al comparar las variables actigráficas entre aquellos pacientes TDAH sin medicación (G-AT) y aquellos pacientes con TDAH ya medicados con MTF y que no recibieron melatonina (G-R). Para ello llevamos a cabo un análisis de comparación de medias para muestras independientes. La prueba de Kolmogorov-Smirnov confirmó la normalidad de la distribución de ambas muestras.

Tal y como hemos comentado previamente en la introducción acerca de la influencia de la medicación psicoestimulante sobre los problemas de sueño en pacientes con TDAH, eran de esperar que los valores actigráficos fuesen susceptibles de empeorar parcialmente en el G-R con respecto al G-AT. En efecto, observamos diferencias estadísticamente significativas en las variables *latencia de sueño* (Figura 6.4) y *principal episodio de sueño* (Figura 6.5). La primera fue más prolongada en el G-R (aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables *momento de acostarse* e *inicio del sueño*), mientras que la segunda fue más alargada en el G-AT.

- *Latencia de sueño*: fue de 11 minutos ( $\pm 11$ ) en el G-AT frente a 22 minutos ( $\pm 10$ ) en el G-R. Como consecuencia, al comparar la ( $t$ ) experimental ( $t = 2,350$ ) con la ( $t$ ) teórica, la diferencia resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,026$ ) (Figura 6.4).

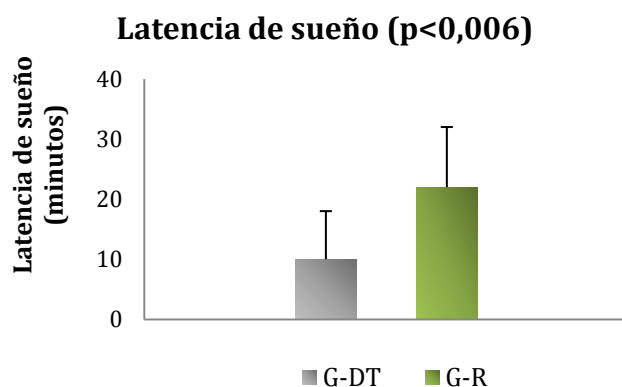
- *Principal episodio de sueño*: la duración media de los episodios de sueño fue significativamente más prolongada en el G-AT (16 minutos y 4 segundos  $\pm 13$  minutos y 50 segundos) frente al G-R (8 minutos y 10 segundos  $\pm 6$  minutos y 14 segundos) ( $t = 2,093/p < 0,047$ ) (Figura 6.5).

**Tabla 6.40.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de las variables de sueño actigráficas entre los grupos G-AT y G-R (los valores de tiempo se expresan como HH:MM:SS, siendo HH=horas, MM=minutos, SS=segundos).

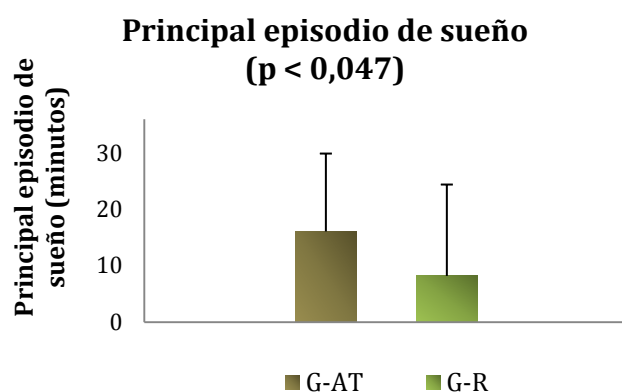
| <b>Parámetros actigráficos</b>            | <b>G-AT<br/>Media <math>\pm</math> DE</b> | <b>G-R<br/>Media <math>\pm</math> DE</b> | <b>Análisis comparativo<br/>t/p</b> |
|---|---|--|-------------------------------------|
| <b>1. Momento de acostarse (HH:MM:SS)</b> | 22:59:35 $\pm$ 01:05:00                   | 23:14:08 $\pm$ 00:49:27                  | 0,539/0,593                         |
| <b>2. Inicio del sueño (HH:MM:SS)</b>     | 23:11:31 $\pm$ 01:10:00                   | 23:37:00 $\pm$ 01:11:00                  | 1,032/0,309                         |

|   |                     |                     |                    |
|---|---------------------|---------------------|--------------------|
| <b>3. Fin del sueño (HH:MM:SS)</b>                      | 07:56:53 ± 00:48:37 | 07:58:51 ± 00:31:32 | 0,098/0,922        |
| <b>4. Momento de levantarse (HH:MM:SS)</b>              | 08:05:49 ± 00:42:37 | 08:05:51 ± 00:31:13 | 0,002/0,998        |
| <b>5. Tiempo en cama (HH:MM)</b>                        | 08:54 ± 00:46       | 08:51 ± 00:42       | 0,133/0,895        |
| <b>6. Tiempo asumido de sueño (HH:MM)</b>               | 08:45 ± 00:44       | 08:23 ± 00:54       | 1,097/0,282        |
| <b>7. Tiempo real de sueño (HH:MM)</b>                  | 07:43 ± 00:49       | 07:20 ± 00:47       | 0,648/0,522        |
| <b>8. Porcentaje de tiempo real de sueño (%)</b>        | 86,67 ± 6,73        | 87,63 ± 4,55        | 0,347/0,731        |
| <b>9. Tiempo real despierto (HH:MM)</b>                 | 01:12 ± 00:44       | 01:02 ± 00:27       | 0,603/0,552        |
| <b>10. Porcentaje de tiempo real despierto (%)</b>      | 13,20 ± 6,75        | 12,43 ± 4,52        | 0,276/0,784        |
| <b>11. Eficiencia de sueño (%)</b>                      | 83,76 ± 7,13        | 82,71 ± 6,50        | 0,346/0,732        |
| <b>12. Latencia de sueño (HH:MM)</b>                    | 00:11 ± 00:11       | 00:22 ± 00:10       | <b>2,350/0,026</b> |
| <b>13. Episodios de sueño</b>                           | 36,40 ± 13,4        | 33,37 ± 12,0        | 0,533/0,598        |
| <b>14. Episodios de despertar</b>                       | 37,0 ± 13,60        | 34,06 ± 12,11       | 0,488/0,629        |
| <b>15. Principal episodio de sueño (HH:MM:SS)</b>       | 00:16:04 ± 00:13:50 | 00:08:10 ± 00:06:14 | <b>2,093/0,047</b> |
| <b>16. Principal episodio de despertar (HH:MM:SS)</b>   | 00:02:06 ± 00:01:35 | 00:02:12 ± 00:01:16 | 0,152/0,880        |
| <b>17. Minutos de inmovilidad</b>                       | 473 ± 46,05min      | 461,171 ± 46,70min  | 0,583/0,564        |
| <b>18. Porcentaje de tiempo inmóvil (%)</b>             | 90,0 ± 6,0          | 92,0 ± 2,10         | 0,610/0,546        |
| <b>19. Minutos de movilidad</b>                         | 52,44 ± 32,45min    | 42,10 ± 13,76min    | 0,813/0,423        |
| <b>20. Porcentaje de tiempo móvil (%)</b>               | 9,72 ± 6,0          | 8,50 ± 2,10         | 0,539/0,594        |
| <b>21. Episodios de inmovilidad</b>                     | 53,0 ± 19,0         | 48,41 ± 17,50       | 0,560/0,579        |
| <b>22. Principal episodio de inmovilidad (HH:MM:SS)</b> | 00:12:34 ± 00:13:19 | 00:14:35 ± 00:10:08 | 0,423/0,679        |

|  |                           |                         |             |
|--|---------------------------|-------------------------|-------------|
| 23. Episodios de inmovilidad $\leq$ 1 minuto     | 12,10 $\pm$ 6,0           | 12,01 $\pm$ 7,11        | 0,033/0,973 |
| 24. Episodios de inmovilidad $\leq$ 1 minuto (%) | 20,44 $\pm$ 7,80          | 21,73 $\pm$ 8,30        | 0,375/0,710 |
| 25. Puntuación total de actividad                | 11 019,03 $\pm$ 15 841,41 | 6 255,86 $\pm$ 3 229,43 | 0,781/0,441 |
| 26. Actividad principal por época                | 10,20 $\pm$ 14,71         | 6,17 $\pm$ 2,73         | 0,709/0,484 |
| 27. Actividad principal superior a 0 por época   | 80,40 $\pm$ 41,24         | 82,03 $\pm$ 25,06       | 0,100/0,921 |
| 28. Índice de Fragmentación (%)                  | 30,20 $\pm$ 13,26         | 30,21 $\pm$ 9,10        | 0,004/0,996 |



**Figura 6.4.** Latencia de sueño medida por actigrafía en los grupos G-AT y G-R.



**Figura 6.5.** Principal episodio de sueño medido por actigrafía en los grupos G-AT y G-R.

*d) Análisis comparativo entre el grupo TDAH después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).*

En la (Tabla 6.41) representamos los valores del análisis estadístico (*t/p*) obtenidos al comparar las variables actigráficas de sueño entre los pacientes con TDAH medicados que recibieron melatonina (G-DT), y aquellos pacientes con TDAH tratados exclusivamente con MTF (G-R). El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante la prueba (*t*) de la distribución

de Student para muestras independientes. La prueba de Kolmogorov-Smirnov confirmó la distribución normal de ambas muestras.

La concordancia con las evidencias actuales ya mencionadas, y con uno de los objetivos de nuestro estudio, sería encontrar una mejoría, al menos parcial, en los parámetros de sueño del grupo TDAH que recibió melatonina (G-DT) frente a aquel tratado exclusivamente con MTF (G-R). Así, observamos que el *tiempo real de sueño* (**Figura 6.6**) y el *principal episodio de sueño* (**Figura 6.7**) fueron significativamente más prolongados en el G-DT, mientras que la *latencia de sueño* (**Figura 6.8**) resultó ser significativamente más alargada en el G-R (a pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas entre los *momentos de acostarse* y de *inicio del sueño*). Se trató de diferencias muy similares, como era esperable, a las halladas para la comparación entre los grupos G-AT y G-R.

Observamos la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables de *tiempo real de sueño*, *latencia de sueño* y *principal episodio de sueño*:

- *Tiempo real de sueño*: fue de 8 horas y 5 minutos ( $\pm 41$  minutos) en el G-DT, y de 7 horas y 20 minutos ( $\pm 47$  minutos) en el G-R. El valor obtenido de ( $t$ ) experimental fue de 2,337, que resultó en diferencias estadísticamente significativas al compararlo con la ( $t$ ) teórica ( $p < 0,028$ ) (**Figura 6.6**).

- *Principal episodio de sueño*: la duración media de los episodios de sueño fue significativamente más prolongada en el G-DT (13 minutos y 26 segundos  $\pm 3$  minutos y 37 segundos) en comparación con el G-R (8 minutos y 10 segundos  $\pm 6$  minutos y 14 segundos) ( $t = 2,695/p < 0,012$ ) (**Figura 6.7**).

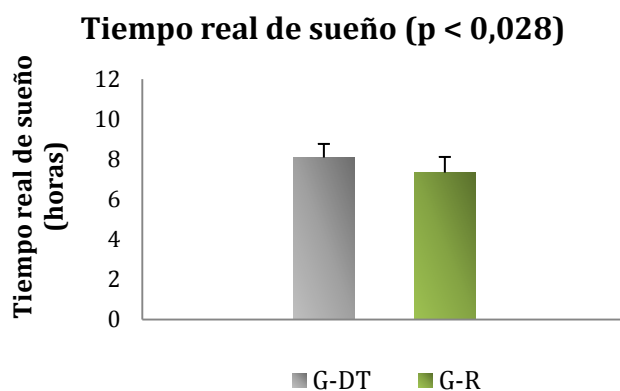
- *Latencia de sueño*: fue de 10 minutos ( $\pm 8$ ) en el G-DT en comparación con 22 minutos ( $\pm 10$ ) en el G-R ( $t = 3,025/p < 0,006$ ) (**Figura 6.8**).

**Tabla 6.41.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de las variables de sueño actigráficas entre los grupos G-DT y G-R (los valores de tiempo se expresan como HH:MM:SS, siendo HH=horas, MM=minutos, SS=segundos).

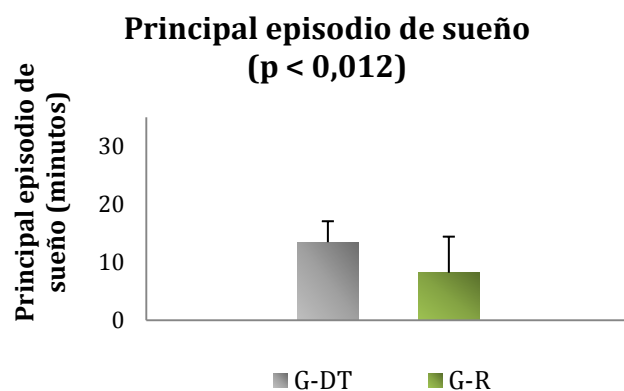
| Parámetros actigráficos             | G-DT<br>Media $\pm$ DE  | G-R<br>Media $\pm$ DE   | Análisis comparativo<br>t/p |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 1. Momento de acostarse (HH:MM:SS)  | 23:02:00 $\pm$ 01:01:00 | 23:14:08 $\pm$ 00:49:27 | 0,465/0,646                 |
| 2. Inicio del sueño (HH:MM:SS)      | 23:08:38 $\pm$ 01:04:27 | 23:37:00 $\pm$ 01:11:00 | 0,925/0,376                 |
| 3. Fin del sueño (HH:MM:SS)         | 08:06:18 $\pm$ 00:53:59 | 07:58:51 $\pm$ 00:31:32 | 0,341/0,735                 |
| 4. Momento de levantarse (HH:MM:SS) | 08:07:59 $\pm$ 00:54:06 | 08:05:51 $\pm$ 00:31:13 | 0,098/0,922                 |
| 5. Tiempo en cama (HH:MM)           | 09:07 $\pm$ 00:41       | 08:51 $\pm$ 00:42       | 0,869/0,393                 |
| 6. Tiempo asumido de sueño (HH:MM)  | 08:57 $\pm$ 00:49       | 08:23 $\pm$ 00:54       | 1,567/0,130                 |
| 7. Tiempo real de sueño (HH:MM)     | 08:05 $\pm$ 00:41       | 07:20 $\pm$ 00:47       | <b>2,337/0,028</b>          |

|   |                       |                     |                    |
|---|-----------------------|---------------------|--------------------|
| <b>8. Porcentaje de tiempo real de sueño (%)</b>        | 89,22 ± 5,51          | 87,63 ± 4,55        | 0,680/0,502        |
| <b>9. Tiempo real despierto (HH:MM)</b>                 | 01:11 ± 00:44         | 01:02 ± 00:27       | 0,517/0,609        |
| <b>10. Porcentaje de tiempo real despierto (%)</b>      | 13,10 ± 6,50          | 12,43 ± 4,52        | 0,241/0,811        |
| <b>11. Eficiencia de sueño (%)</b>                      | 83,50 ± 6,24          | 82,71 ± 6,50        | 0,274/0,786        |
| <b>12. Latencia de sueño (HH:MM)</b>                    | 00:10 ± 00:08         | 00:22 ± 00:10       | <b>3,025/0,006</b> |
| <b>13. Episodios de sueño</b>                           | 37,21 ± 10,52         | 33,37 ± 12,0        | 0,797/0,433        |
| <b>14. Episodios de despertar</b>                       | 37,66 ± 10,70         | 34,06 ± 12,11       | 0,737/0,468        |
| <b>15. Principal episodio de sueño (HH:MM:SS)</b>       | 00:13:26 ± 00:03:37   | 00:08:10 ± 00:06:14 | <b>2,695/0,012</b> |
| <b>16. Principal episodio de despertar (HH:MM:SS)</b>   | 00:02:05 ± 00:01:42   | 00:02:12 ± 00:01:16 | 0,162/0,872        |
| <b>17. Minutos de inmovilidad</b>                       | 470,40 ± 52,23min     | 461,171 ± 46,70min  | 0,409/0,686        |
| <b>18. Porcentaje de tiempo inmóvil (%)</b>             | 89,40 ± 6,0           | 92,0 ± 2,10         | 0,954/0,349        |
| <b>19. Minutos de movilidad</b>                         | 55,26 ± 31,57min      | 42,10 ± 13,76min    | 1,056/0,301        |
| <b>20. Porcentaje de tiempo móvil (%)</b>               | 10,54 ± 6,13          | 8,50 ± 2,10         | 0,859/0,398        |
| <b>21. Episodios de inmovilidad</b>                     | 55,0 ± 14,0           | 48,41 ± 17,50       | 0,998/0,328        |
| <b>22. Principal episodio de inmovilidad (HH:MM:SS)</b> | 00:10:47 ± 00:02:38   | 00:14:35 ± 00:10:08 | 0,902/0,399        |
| <b>23. Episodios de inmovilidad ≤ 1min</b>              | 12,73 ± 5,0           | 12,01 ± 7,11        | 0,294/0,771        |
| <b>24. Episodios de inmovilidad ≤ 1min (%)</b>          | 21,67 ± 6,50          | 21,73 ± 8,30        | 0,019/0,984        |
| <b>25. Puntuación total de actividad</b>                | 12 273,35 ± 16 889,38 | 6 255,86 ± 3 229,43 | 0,924/0,364        |
| <b>26. Actividad principal por época</b>                | 11,43 ± 16,04         | 6,17 ± 2,73         | 0,853/0,402        |
| <b>27. Actividad principal superior a 0 por época</b>   | 83,0 ± 46,40          | 82,03 ± 25,06       | 0,044/0,964        |

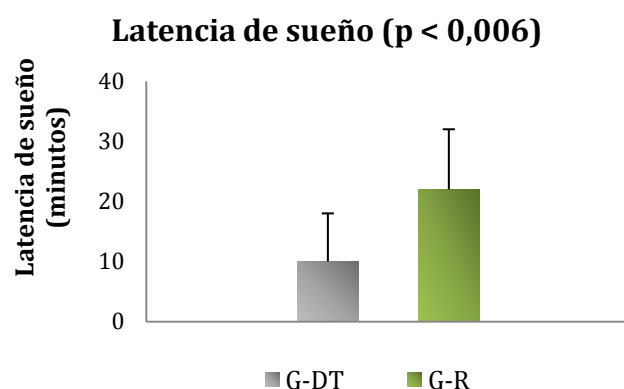
|  |               |              |             |
|--|---------------|--------------|-------------|
| <b>28. Índice de Fragmentación (%)</b> | 31,32 ± 11,40 | 30,21 ± 9,10 | 0,231/0,818 |
|--|---------------|--------------|-------------|



**Figura 6.6.** Tiempo real de sueño medido por actigrafía en los grupos G-DT y G-R.



**Figura 6.7.** Principal episodio de sueño medido por actigrafía en los grupos G-DT y G-R.



**Figura 6.8.** Latencia de sueño medida por actigrafía en los grupos G-DT y G-R.

❖ ***Aplicación del modelo de red neuronal a la interpretación de los resultados actigráficos.***

Como hemos comentado anteriormente en la sección de metodología, los resultados de los grupos G-AT y G-DT obtenidos para los 4 prototipos escogidos de variables actigráficas, fueron aplicados en un modelo de 5 y de 10 neuronas del tipo de red neuronal GNF.



La (Tabla 6.42) muestra los datos obtenidos en ambos grupos de pacientes para las variables actigráficas del primer prototipo introducidas en el modelo de 5 neuronas. En las columnas representamos las características actigráficas seleccionadas (*tiempo asumido de sueño*, *tiempo real de sueño* y *eficiencia de sueño*), mientras que las cifras de cada fila hacen referencia a los pesos sinápticos de la neurona ( $w$ ), conocidos como *clúster centroide*<sup>1306</sup>. En la (Tabla 6.43) ilustramos los resultados de ambos grupos para el segundo prototipo (*tiempo real despierto*, *porcentaje de tiempo real despierto*, *despertares* y *principal episodio de despertar*). En las (Tablas 6.44 y 6.45) representamos estos mismos valores para el tercer (*minutos de inmovilidad*, *porcentaje de tiempo inmóvil* y *episodios de sueño*) y cuarto prototipo (*principal episodio de sueño* y *latencia de sueño*).

**Tabla 6.42.** Primer prototipo de variables actigráficas (modelo de 5 neuronas).

| Tiempo asumido de sueño | Tiempo real de sueño | Eficiencia de sueño |
|-------------------------|----------------------|---------------------|
| w: 493,5475537          | w: 436,9357881       | w: 85,78561299      |
| w: 443,8309019          | w: 368,2771129       | w: 79,39639081      |
| w: 557,9585735          | w: 499,3007919       | w: 87,59330843      |
| w: 546,6815738          | w: 447,0450794       | w: 80,20479786      |
| w: 359,0242             | w: 334,0195          | w: 93,39845         |

**Tabla 6.43.** Segundo prototipo (modelo de 5 neuronas).

| Tiempo real despierto | Porcentaje de tiempo real despierto | Despertares    | Principal episodio de despertar |
|-----------------------|-------------------------------------|----------------|---------------------------------|
| w: 68,85809779        | w: 13,67555627                      | w: 19,6072703  | w: 3,865166691                  |
| w: 77,6945447         | w: 14,78482055                      | w: 44,87352999 | w: 1,062959309                  |
| w: 80,09061891        | w: 14,7656354                       | w: 34,12621528 | w: 2,000099433                  |
| w: 24,43824995        | w: 5,162761296                      | w: 17,05890913 | w: 1,001694884                  |
| w: 55,07216602        | w: 10,23755354                      | w: 39,27964498 | w: 1,000300599                  |

**Tabla 6.44.** Tercer prototipo (modelo de 5 neuronas).

| Minutos de inmovilidad | Porcentaje de tiempo inmóvil | Episodios de sueño |
|------------------------|------------------------------|--------------------|
| w: 499,9306743         | w: 89,25797742               | w: 45,88609734     |
| w: 371,4487766         | w: 85,09207807               | w: 24,0425085      |
| w: 403,8152827         | w: 94,19693114               | w: 27,62869078     |
| w: 498,8884823         | w: 98,11407227               | w: 8,119563372     |
| w: 495,91339           | w: 92,41761257               | w: 30,91024609     |

**Tabla 6.45.** Cuarto prototipo (modelo de 5 neuronas).

| Principal episodio de sueño | Latencia de sueño |
|-----------------------------|-------------------|
| w: 14,346321                | w: 4,979631796    |
| w: 32,19092998              | w: 18,36726727    |
| w: 9,72187318               | w: 64,38421699    |
| w: 99,84505802              | w: 6,236896518    |
| w: 504,9502                 | w: 1,0079         |

Las (Tablas 6.46, 6.47, 6.48 y 6.49) mostraron los resultados de los grupos G-AT y G-DT para el primer, segundo, tercer y cuarto prototipo, respectivamente, cuando fueron introducidos en el modelo de 10 neuronas.

**Tabla 6.46.** Primer prototipo (modelo de 10 neuronas).

| Tiempo asumido de sueño | Tiempo real de sueño | Eficiencia de sueño |
|-------------------------|----------------------|---------------------|
| w: 447,933142           | w: 386,1153345       | w: 72,31951035      |
| w: 537,028764           | w: 483,3094444       | w: 87,87557082      |
| w: 552,9934014          | w: 465,4577882       | w: 81,75024003      |
| w: 497,8561913          | w: 447,9751414       | w: 87,14436685      |
| w: 365,8280535          | w: 337,4697742       | w: 92,22978734      |
| w: 429,5773742          | w: 372,0538694       | w: 81,04149019      |
| w: 505,938092           | w: 504,9718195       | w: 99,50253019      |
| w: 543,7302647          | w: 436,3804048       | w: 79,057897        |
| w: 572,2890389          | w: 507,5899531       | w: 86,22860069      |
| w: 489,8654435          | w: 423,0895848       | w: 81,37249035      |

**Tabla 6.47.** Segundo prototipo (modelo de 10 neuronas).

| Tiempo real despierto | Porcentaje de tiempo real despierto | Despertares    | Principal episodio de despertar |
|-----------------------|-------------------------------------|----------------|---------------------------------|
| w: 1,511441505        | w: 0,423504442                      | w: 1,608782579 | w: 1,0003                       |
| w: 39,47137842        | w: 8,558799151                      | w: 15,3587523  | w: 3,953787693                  |
| w: 98,7280192         | w: 17,98365247                      | w: 50,95020809 | w: 1,133476451                  |
| w: 58,71141366        | w: 10,1822766                       | w: 44,57457884 | w: 1,0003                       |
| w: 61,47598743        | w: 11,42364927                      | w: 30,81845227 | w: 2,0001                       |
| w: 46,55547376        | w: 9,667260148                      | w: 29,8006752  | w: 1,0003                       |
| w: 106,4356106        | w: 20,26574806                      | w: 24,46485065 | w: 3,815190639                  |
| w: 77,84221537        | w: 13,63484412                      | w: 48,46053904 | w: 1,0003                       |
| w: 80,01810099        | w: 15,13307695                      | w: 33,77746705 | w: 2,0001                       |
| w: 27,00711459        | w: 5,86799595                       | w: 20,56904831 | w: 1,0003                       |

**Tabla 6.48.** Tercer prototipo (modelo de 10 neuronas).

| Minutos de inmovilidad | Porcentaje de tiempo inmóvil | Episodios de sueño |
|------------------------|------------------------------|--------------------|
| w: 366,4391821         | w: 83,64745713               | w: 23,10577957     |
| w: 508,0402978         | w: 87,36550494               | w: 55,40519106     |
| w: 500,6428868         | w: 99,3339116                | w: 3,397392813     |
| w: 441,1473582         | w: 90,6000828                | w: 37,30850984     |
| w: 462,5522297         | w: 93,47796535               | w: 25,15433609     |
| w: 347,1262605         | w: 96,79662384               | w: 19,92651858     |
| w: 509,9250144         | w: 92,75437882               | w: 31,48594832     |
| w: 393,8890319         | w: 93,37149187               | w: 27,07550419     |
| w: 503,1759543         | w: 90,52626224               | w: 45,36646596     |
| w: 496,2861629         | w: 89,38047813               | w: 34,0224607      |

**Tabla 6.49.** Cuarto prototipo (modelo de 10 neuronas).

| Principal episodio de sueño | Latencia de sueño |
|-----------------------------|-------------------|
| w: 504,9502                 | w: 1,0079         |
| w: 8,121581071              | w: 79,32027667    |
| w: 13,68125919              | w: 4,771306027    |
| w: 12,45514835              | w: 13,54686179    |
| w: 99,09442426              | w: 14,92357465    |
| w: 121,9449699              | w: 2,742925866    |
| w: 12,56026896              | w: 25,45747975    |
| w: 311,8673644              | w: 2,989525874    |
| w: 57,91248206              | w: 2,377328419    |
| w: 11,049                   | w: 51,9977        |

Para llevar a cabo el análisis de los resultados diseñamos un análisis de componentes principales (PCA) con los datos aportados. Con un único componente del 99% se explicaba la varianza de los datos. A primera vista podría no parecer un resultado interesante, ya que al reflejar la correlación de los datos podría deducirse que la mayor parte de las características fueron redundantes. Sin embargo, puesto que nuestro modelo de red neuronal mostró la imposibilidad para clasificar a los pacientes como medicados o no medicados en función de los datos de entrada, el resultado se tradujo en que el sueño de nuestra muestra no resultó afectado por la administración de medicación (melatonina y MTF). O lo que es lo mismo, la aplicación de los *clúster* de datos de ambas muestras a los modelos de 5 y 10 neuronas demostró que la melatonina lograba atenuar las posibles alteraciones del sueño inducidas por la medicación psicoestimulante en pacientes con TDAH.

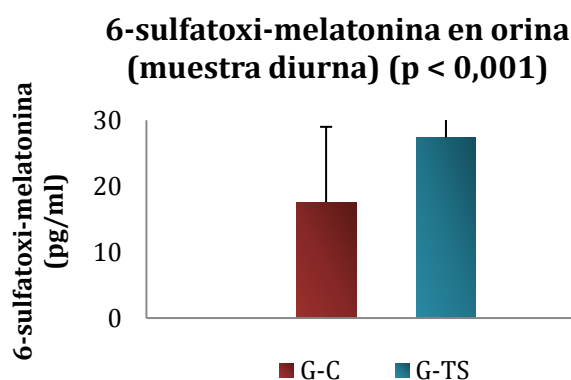
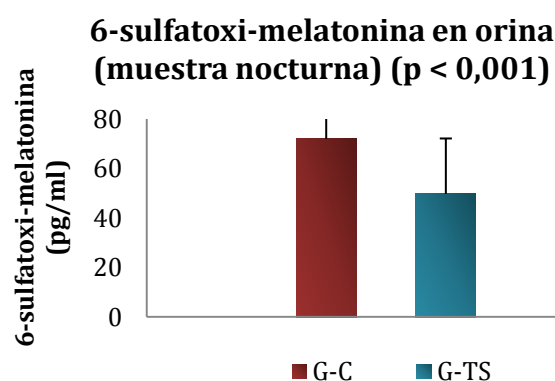
#### 6.5.4. Perfil de secreción de melatonina: grupos control (G-C) y con trastornos del sueño (G-TS).

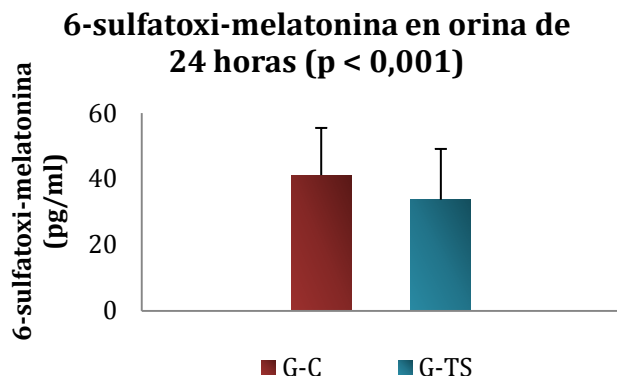
Como hemos comentado anteriormente, durante la primera fase del proyecto se llevó a cabo un análisis del perfil de secreción de melatonina en los grupos G-C y G-TS que describiremos brevemente a continuación, a fines de ponerlo en relación con los resultados de las variables actigráficas de sueño.

En la (Tabla 6.50) representamos el análisis comparativo de los valores medios ( $\pm$  desviación estándar) de 6s-aMT en muestras de orina diurnas y nocturnas (periodos de 12 horas) y en muestras de orina de 24 horas entre los grupos G-C y G-TS. En la última columna mostramos las cifras del estadístico ( $t$ ) de la distribución de Bonferroni y de ( $p$ ) con el correspondiente valor de significación estadística, además del valor previo de ( $F$ ) experimental tras realizar el test ANOVA. Observamos que el G-TS presentó unos valores medios diurnos de 6s-aMT en orina significativamente más elevados en relación al G-C (Figura 6.9). Por su parte, en el G-C los valores medios urinarios nocturnos (Figura 6.10) y en el periodo de 24 horas (Figura 6.11) de 6s-aMT fueron significativamente más altos.

**Tabla 6.50.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de 6s-aMT en orina (pg/ml) entre los grupos G-C y G-TS.

| Factor tiempo        | G-C               | G-TS              | Análisis comparativo<br>t/p (F)          |
|----------------------|-------------------|-------------------|--|
|                      | Media $\pm$ DE    | Media $\pm$ DE    |  |
| Muestras diurnas     | 17,60 $\pm$ 11,40 | 27,40 $\pm$ 7,80  | <b>7,79 / &lt; 0,001<br/>(F = 31,92)</b> |
| Muestras nocturnas   | 72,0 $\pm$ 15,50  | 49,80 $\pm$ 22,40 | <b>9,01 / &lt; 0,001<br/>(F = 52,88)</b> |
| Muestras de 24 horas | 41,17 $\pm$ 14,30 | 33,70 $\pm$ 15,40 | <b>7,47 / &lt; 0,001<br/>(F = 10,77)</b> |

**Figura 6.9.** Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina diurna de los grupos G-C y G-TS.**Figura 6.10.** Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina nocturna de los grupos G-C y G-TS.



**Figura 6.11.** Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina de 24 horas de los grupos G-C y G-TS.

De forma general, entre los 124 pacientes del G-TS se distinguieron 4 patrones distintos de eliminación de melatonina y sus metabolitos, que describimos a continuación:

- Un primer patrón, presentado por 76 pacientes del G-TS (61,30%), en el que el perfil excretor de 6s-aMT en muestras de orina fue similar al del G-C. Los valores medios de 6s-aMT de estos sujetos fueron de  $17,60 \pm 7,40$  pg/ml en orina diurna, de  $74,60 \pm 13,80$  pg/ml en muestras de orina nocturna y de  $39,90 \pm 8,60$  pg/ml en orina de 24 horas (**Tabla 6.51**).

- Un segundo patrón, presentado por 12 pacientes del G-TS (9,67%), en el que existió una escasa producción de 6s-aMT. Las muestras de orina diurnas de estos pacientes revelaron unos valores medios de 6s-aMT de  $13,60 \pm 8,40$  pg/ml. Estos resultados fueron de  $40,40 \pm 8,20$  pg/ml en orina nocturna y de  $26,80 \pm 6,50$  pg/ml en orina de 24 horas (**Tabla 6.51**).

- Un tercer patrón, manifestado por 18 pacientes del G-TS (14,51%), en el que se demostró la ausencia de variación circadiana en la producción y eliminación de estos metoxi-indoles. Este grupo reveló unas cifras medias de 6s-aMT en orina diurna de  $38,40 \pm 8,40$  pg/ml, de  $41,60 \pm 7,80$  pg/ml en muestras de orina nocturna y de  $39,60 \pm 7,90$  pg/ml en orina de 24 horas (**Tabla 6.51**).

- Finalmente, un cuarto patrón, formado por 18 pacientes del G-TS (14,51%), en el que se encontraron unas cifras medias de 6s-aMT significativamente superiores a las correspondientes al G-C, por lo que se trató de un grupo hiperproductor de melatonina. El valor medio de 6s-aMT de estos pacientes en muestras de orina diurna fue de  $56,80 \pm 12,40$  pg/ml, de  $94 \pm 33,80$  pg/ml en orina nocturna y de  $68,90 \pm 17,40$  pg/ml en orina de 24 horas (**Tabla 6.51**).

**Tabla 6.51.** Resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de 6s-aMT en orina (pg/ml) en los 4 grupos de pacientes con distintos patrones de eliminación de melatonina del G-TS.

| Factor tiempo        | Patrón normal     | Patrón con escasa producción | Patrón sin variación circadiana | Patrón hiperproductor |
|----------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
|                      | Media $\pm$ DE    | Media $\pm$ DE               | Media $\pm$ DE                  | Media $\pm$ DE        |
| Muestras diurnas     | $17,60 \pm 7,40$  | $13,60 \pm 8,40$             | $38,40 \pm 8,40$                | $56,80 \pm 12,40$     |
| Muestras nocturnas   | $74,60 \pm 13,80$ | $40,40 \pm 8,20$             | $41,60 \pm 7,80$                | $94 \pm 33,80$        |
| Muestras de 24 horas | $39,90 \pm 8,60$  | $26,80 \pm 6,50$             | $39,60 \pm 7,90$                | $68,90 \pm 17,40$     |

A continuación, en las (**Tablas 6.52 a 6.54**) representamos los resultados del análisis comparativo entre los valores medios diurnos, nocturnos y de 24 horas de 6s-aMT en orina entre

los 4 grupos de pacientes con distintos patrones de eliminación. Para ello llevamos a cabo un análisis de la varianza (ANOVA), de forma que cuando el valor de la ( $F$ ) experimental fue superior al correspondiente teórico de la tabla de Snedecor realizamos un test de Bonferroni posterior. En las tablas representamos los valores del estadístico ( $t$ ) de Bonferroni y del correspondiente valor ( $p$ ) de significación estadística. Como podemos observar, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para todas las comparaciones, excepto para los valores diurnos entre el patrón normal y el de baja producción ( $p = N.S.$ ) (**Tabla 6.52**), para los valores nocturnos entre el patrón de baja producción y el de ausencia de variación circadiana ( $p = N.S.$ ) (**Tabla 6.53**), y para los de orina de 24 horas entre el patrón normal y el de ausencia de ritmo circadiano ( $p = N.S.$ ) (**Tabla 6.54**).

**Tabla 6.52.** Análisis comparativo de los resultados de 6s-aMT en muestras de orina diurna entre los 4 grupos de pacientes con distintos patrones de eliminación de melatonina del G-TS.

| Test de Bonferroni              | Patrón normal<br>t/p | Patrón con escasa producción<br>t/p | Patrón sin variación circadiana<br>t/p | Patrón hiperproductor<br>t/p |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Patrón normal                   |                      | 1,51 / N.S.                         | 9,83 / < 0,001                         | 17,50 / < 0,001              |
| Patrón con escasa producción    | 1,51 / N.S.          |                                     | 7,81 / < 0,001                         | 13,61 / < 0,001              |
| Patrón sin variación circadiana | 9,83 / < 0,001       | 7,81 / < 0,001                      |  | 6,48 / < 0,01                |
| Patrón hiperproductor           | 17,50 / < 0,001      | 13,61 / < 0,001                     | 6,48 / < 0,01                          |                              |

**Tabla 6.53.** Análisis comparativo de los resultados de 6s-aMT en muestras de orina nocturna entre los 4 grupos de pacientes con distintos patrones de eliminación de melatonina del G-TS.

| Test de Bonferroni              | Patrón normal<br>t/p | Patrón con escasa producción<br>t/p | Patrón sin variación circadiana<br>t/p | Patrón hiperproductor<br>t/p |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Patrón normal                   |                      | 6,40 / < 0,01                       | 7,20 / < 0,001                         | 4,30 / < 0,01                |
| Patrón con escasa producción    | 6,40 / < 0,01        |                                     | 0,18 / N.S.                            | 8,36 / < 0,001               |
| Patrón sin variación circadiana | 7,20 / < 0,001       | 0,18 / N.S.                         |  | 9,14 / < 0,001               |
| Patrón hiperproductor           | 4,30 / < 0,05        | 13,61 / < 0,001                     | 6,48 / < 0,01                          |                              |

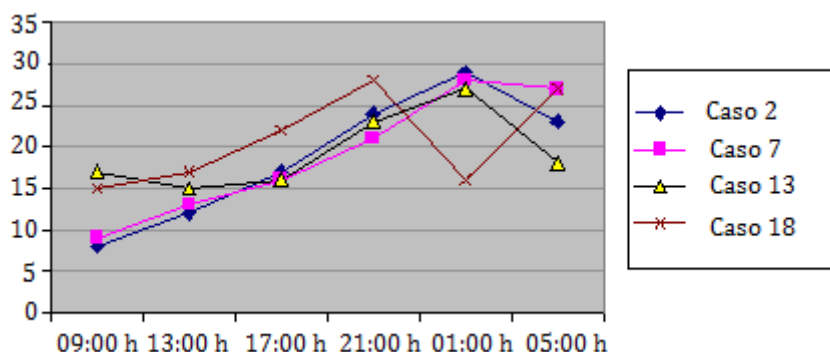
**Tabla 6.54.** Análisis comparativo de los resultados de 6s-aMT en muestras de orina de 24 horas entre los 4 grupos de pacientes con distintos patrones de eliminación de melatonina del G-TS.

| Test de Bonferroni              | Patrón normal<br>t/p | Patrón con escasa producción<br>t/p | Patrón sin variación circadiana<br>t/p | Patrón hiperproductor<br>t/p |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Patrón normal                   |                      | 4,17 / < 0,05                       | 0,11 / N.S.                            | 10,90 / < 0,001              |
| Patrón con escasa producción    | 4,17 / < 0,05        |                                     | 3,04 / < 0,05                          | 11,19 / < 0,001              |
| Patrón sin variación circadiana | 0,11 / N.S.          | 3,04 / < 0,05                       |  | 8,71 / < 0,001               |
| Patrón hiperproductor           | 10,90 / < 0,001      | 11,19 / < 0,001                     | 8,71 / < 0,001                         |                              |

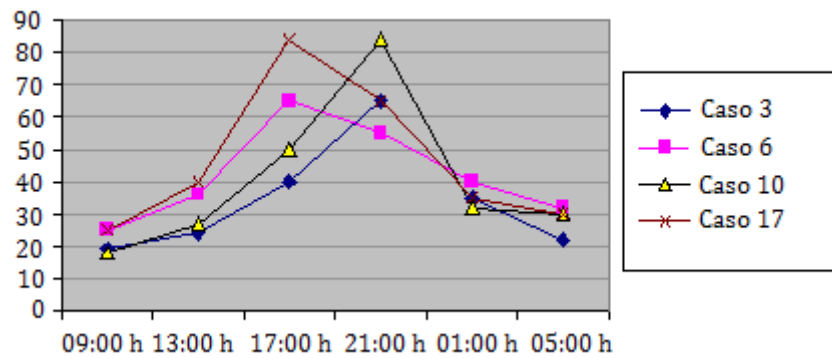
Por tanto, a través de los resultados de 6s-aMT en orina, hallamos 30 pacientes del G-TS (24,20%) con un patrón de eliminación de melatonina escaso y/o sin variación circadiana.

Tras la determinación del perfil de secreción de melatonina por medio de la realización de 6 mediciones plasmáticas equidistantes en el tiempo en un conjunto de 18 pacientes seleccionados del G-TS, logramos definir 5 patrones sustancialmente distintos de producción y ritmo de secreción de melatonina:

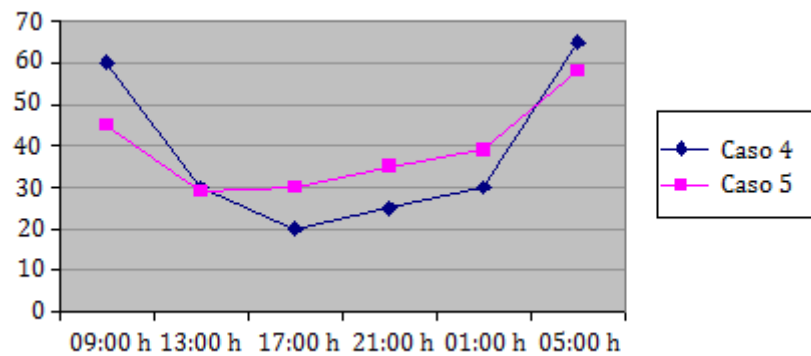
- Un primer subgrupo de 4 pacientes con un perfil secretor muy similar al del G-C, con unos niveles medios circulantes en rango de normalidad y una acrofase en las horas apropiadas. Estos pacientes, por tanto, no pasaron a la etapa siguiente del estudio.
- Un segundo subgrupo de 4 pacientes con niveles circulantes bajos de melatonina, de lo que se deduciría que serían candidatos a la terapia exógena con melatonina debido a una doble causa, la escasa producción y la ausencia de ritmicidad de tipo circadiana (**Figura 6.12**).
- Un tercer subgrupo (4 pacientes) que mostraba un adelanto en el pico de máxima producción de melatonina (entre las 13:00 y 21:00 horas) (**Figura 6.13**).
- Un cuarto subgrupo de 2 pacientes con retraso de la acrofase (pico de máxima producción de melatonina posterior a las 04:00 horas) (**Figura 6.14**).
- Finalmente, un quinto subgrupo de 4 pacientes en el que no se pudo identificar ritmicidad en la secreción, aunque sí unos niveles circulantes aceptables (**Figura 6.15**).



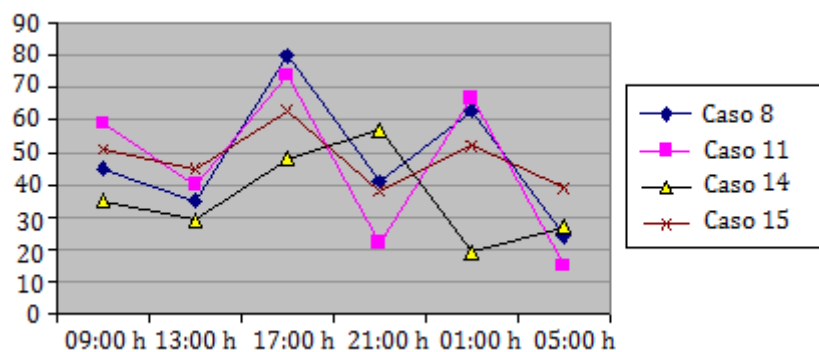
**Figura 6.12.** 4 casos del G-TS caracterizados por la presencia de un bajo perfil de melatonina (incluso en las horas de máxima producción no se sobrepasan los 30 pg/ml) y ausencia de ritmo circadiano. Circunstancias que indicaron la posibilidad de realizar un ensayo con melatonina.



**Figura 6.13.** 4 casos del G-TS caracterizados por la presencia de una acrofase (momento en el que se produce la máxima producción de melatonina) adelantada. En todos ellos se confirma la existencia de ritmo circadiano, aunque el momento de máxima producción se produce entre las 13:00 horas y las 21:00 horas. Circunstancias que indicaron la posibilidad de realizar un ensayo con melatonina, con la finalidad de ajustar la fase a las horas apropiadas.



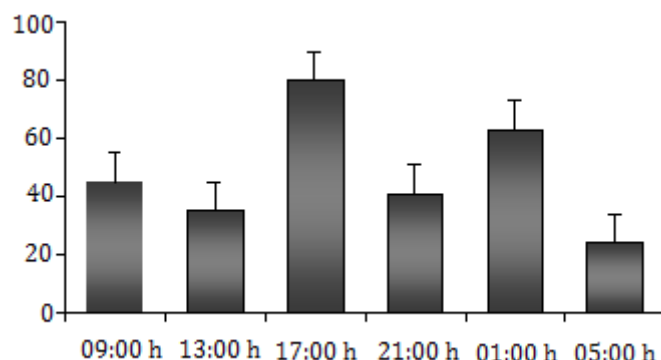
**Figura 6.14.** Representación gráfica del perfil secretor correspondiente a 2 casos del G-TS con acrofase retrasada. El pico de máxima producción de melatonina (acrofase) se produce entre las 05:00 y las 09:00 horas, por las mismas observaciones hechas en la figura anterior, estos pacientes son candidatos a ser tratados con melatonina.



**Figura 6.15.** En esta figura se recogen 4 casos del G-TS caracterizados por la presencia de una producción normal de melatonina y la ausencia de ritmicidad de tipo circadiana. Se trató, igualmente, de pacientes candidatos para realizar un ensayo con melatonina.



La **(Figura 6.16)** muestra los valores medios ( $\pm$  desviación estándar) de la secreción de melatonina para aquellos pacientes con variaciones en el patrón de secreción (los subgrupos mencionados anteriormente en las **Figuras 6.12, 6.13, 6.14 y 6.15**), en total 14 pacientes.

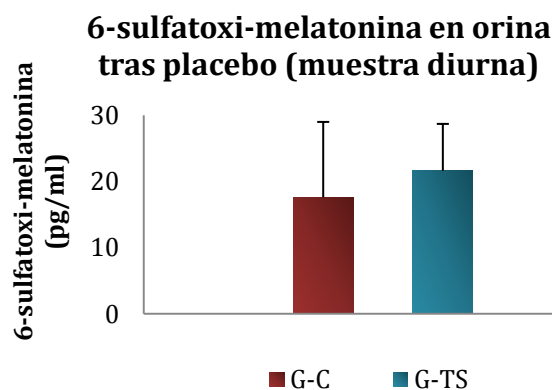


**Figura 6.16.** Valores medios de la secreción de melatonina (pg/ml) en el conjunto seleccionado de 14 pacientes del G-TS. Se trata de un perfil completamente atípico con un pico máximo a las 17:00 horas. El perfil que se ofrece es un buen reflejo de lo que subyace en cada caso en particular.

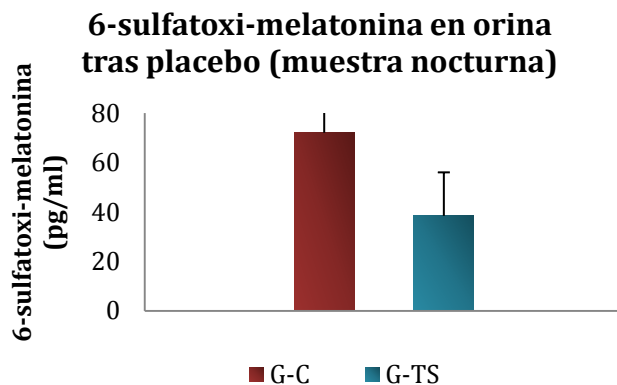
Estos 14 pacientes fueron sometidos a un primer ensayo con placebo durante 1 semana, registrándose los valores medios de 6s-aMT en orina que describimos en la **(Tabla 6.55)** y aparecen representados en las **(Figuras 6.17, 6.18 y 6.19)**. Estos resultados pueden ser correlacionados con los valores actigráficos de la **(Tabla 6.35)**.

**Tabla 6.55.** Resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de 6s-aMT en orina (pg/ml) en los grupos G-C y G-TS tras la administración de placebo en los 14 pacientes seleccionados del G-TS.

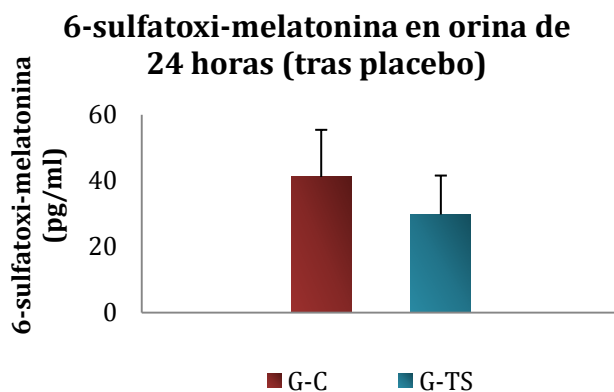
| Factor tiempo        | G-C<br>Media $\pm$ DE | Pacientes seleccionados G-TS<br>Media $\pm$ DE |
|----------------------|-----------------------|--|
| Muestras diurnas     | 17,60 $\pm$ 11,40     | 21,60 $\pm$ 7,10                               |
| Muestras nocturnas   | 72,0 $\pm$ 15,50      | 38,40 $\pm$ 17,60                              |
| Muestras de 24 horas | 41,17 $\pm$ 14,30     | 29,80 $\pm$ 11,80                              |



**Figura 6.17.** Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina diurna en los grupos G-C y G-TS tras administrar placebo en los 14 pacientes seleccionados del grupo G-TS.

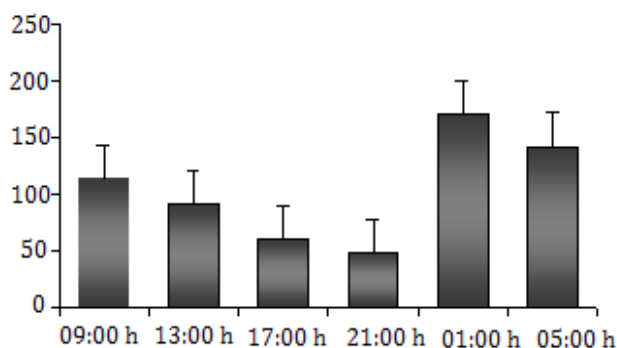


**Figura 6.18.** Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina nocturna en los grupos G-C y G-TS tras administrar placebo en los 14 pacientes seleccionados de G-TS.



**Figura 6.19.** Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina de 24 horas en los grupos G-C y G-TS tras administrar placebo en los 14 pacientes seleccionados de G-TS.

Tras realizar el ensayo terapéutico con melatonina durante 3 meses (3 mg/día administrados 30 minutos antes de irse a dormir) en este subconjunto seleccionado de 14 pacientes, observamos unas cifras circulantes (**Figura 6.20**) claramente superiores a las ofrecidas por estos pacientes antes de su administración, e incluso más elevadas que las del G-C.

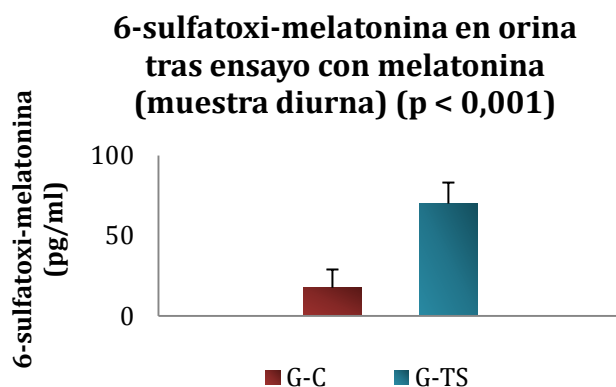


**Figura 6.20.** Valores medios de melatonina en 6 momentos del día tras la administración de 3 mg/día de melatonina durante 3 meses en 14 pacientes del G-TS. Es evidente que las tasas circulantes son muy superiores a las iniciales y a las del G-C y se produce una clara y significativa variación de tipo circadiano.

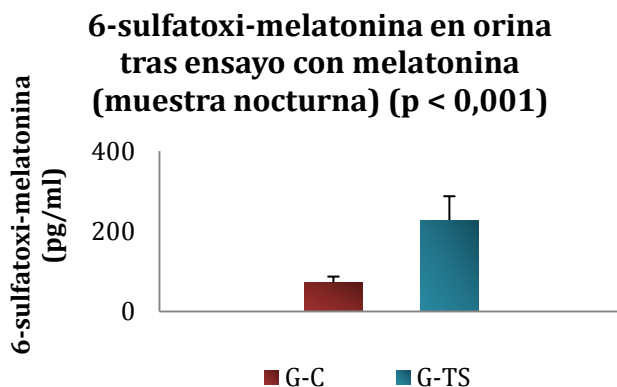
La forma de administración de melatonina permitió, además, obtener acrofases en las horas oportunas y una variación circadiana adaptada a los periodos de luz-oscuridad. De forma similar ocurrió con la excreción urinaria de 6s-aMT (Tabla 6.56), cuya representación gráfica mostramos en las (Figuras 6.21, 6.22 y 6.23).

**Tabla 6.56.** Resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de 6s-aMT en orina (pg/ml) en los grupos G-C y G-TS tras la administración de melatonina en los 14 pacientes seleccionados del G-TS.

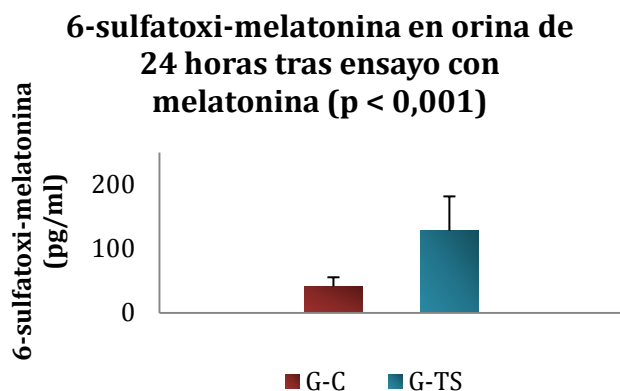
| Factor tiempo        | G-C<br>Media $\pm$ DE | Pacientes seleccionados G-TS<br>Media $\pm$ DE | Análisis comparativo<br>t/p (F) |
|----------------------|-----------------------|--|---------------------------------|
| Muestras diurnas     | 17,60 $\pm$ 11,40     | 70,10 $\pm$ 13,10                              | 15,37/ < 0,001<br>(F = 143,82)  |
| Muestras nocturnas   | 72,0 $\pm$ 15,50      | 228,60 $\pm$ 59,40                             | 22,37/< 0,001<br>(F = 250,36)   |
| Muestras de 24 horas | 41,17 $\pm$ 14,30     | 128,20 $\pm$ 53,40                             | 13,46 /< 0,001<br>(F = 106,60)  |



**Figura 6.21.** Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina diurna tras administrar melatonina en los 14 pacientes seleccionados de G-TS.



**Figura 6.22.** Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina nocturna tras administrar melatonina en los 14 pacientes seleccionados de G-TS.



**Figura 6.23.** Determinación de 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT) en muestras de orina de 24 horas tras administrar melatonina en los 14 pacientes seleccionados de G-TS.

## 6.6. Evaluación del perfil de ácidos grasos en pacientes con TDAH.

### 6.6.1. Análisis descriptivo del perfil de ácidos grasos en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).

En la (Tabla 6.57) representamos los valores medios y desviación estándar de los porcentajes de los distintos ácidos grasos individuales, de las tres categorías principales de ácidos grasos (SFAs, MUFAs y PUFAs) y de los índices PUFA/SFA y  $\omega$ -6/ $\omega$ -3. En la primera columna de la (Tabla 6.57) clasificamos los distintos ácidos grasos según la categoría a la que pertenecen e incluimos los índices  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 y PUFA/SFA. En la segunda columna representamos tales valores (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) para el grupo de pacientes antes con TDAH de iniciar tratamiento (G-AT) ( $n=27$ ), mientras que en la tercera columna ilustramos lo correspondiente para el grupo de pacientes G-DT ( $n=27$ ), es decir, los mismos pacientes anteriores al mes de recibir suplementación con DHA/EPA. La cuarta columna, finalmente, fue reservada para ilustrar el perfil de ácidos grasos en el grupo de pacientes en revisión (G-R) ( $n=13$ ), o lo que es lo mismo, aquellos pacientes también tratados con MTF pero que no recibieron suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3.

**Tabla 6.57.** Resultados del perfil de ácidos grasos (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) de los grupos G-AT, G-DT y G-R.

| Ácidos grasos | Pacientes G-AT<br>Media $\pm$ DE  | Pacientes G-DT<br>Media $\pm$ DE   | Pacientes G-R<br>Media $\pm$ DE    |
|---------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>SFAs</b>   | <b>32,80 <math>\pm</math> 3,0</b> | <b>35,3 <math>\pm</math> 1,84</b>  | <b>35,50 <math>\pm</math> 1,88</b> |
| <b>C12:0</b>  | 0,08 $\pm$ 0,05                   | 0,19 $\pm$ 0,32                    | 0,09 $\pm$ 0,07                    |
| <b>C14:0</b>  | 0,78 $\pm$ 0,20                   | 1,00 $\pm$ 0,38                    | 0,68 $\pm$ 0,27                    |
| <b>C16:0</b>  | 21,86 $\pm$ 2,08                  | 23,15 $\pm$ 1,32                   | 23,10 $\pm$ 1,41                   |
| <b>C17:0</b>  | 0,30 $\pm$ 0,05                   | 0,30 $\pm$ 0,06                    | 0,29 $\pm$ 0,09                    |
| <b>C18:0</b>  | 9,4 $\pm$ 1,20                    | 10,40 $\pm$ 1,32                   | 10,73 $\pm$ 1,24                   |
| <b>C20:0</b>  | 0,20 $\pm$ 0,62                   | 0,09 $\pm$ 0,05                    | 0,43 $\pm$ 1,07                    |
| <b>C22:0</b>  | 0,10 $\pm$ 0,04                   | 0,09 $\pm$ 0,03                    | 0,09 $\pm$ 0,03                    |
| <b>MUFAs</b>  | <b>22,0 <math>\pm</math> 4,0</b>  | <b>20,87 <math>\pm</math> 3,45</b> | <b>19,82 <math>\pm</math> 3,28</b> |

|                     |                     |                     |                     |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>C14:1</b>        | 0,05 ± 0,03         | 0,06 ± 0,03         | 0,05 ± 0,02         |
| <b>C16:1</b>        | 1,17 ± 0,31         | 1,21 ± 0,30         | 1,05 ± 0,34         |
| <b>C18:1 cis 9</b>  | 19,12 ± 3,62        | 18,15 ± 3,17        | 17,3 ± 3,0          |
| <b>C18:1 cis 11</b> | 1,36 ± 0,26         | 1,30 ± 0,60         | 1,26 ± 0,25         |
| <b>C20:1</b>        | 1,18 ± 0,05         | 0,15 ± 0,03         | 0,15 ± 0,04         |
| <b>PUFAs</b>        | <b>45,31 ± 5,72</b> | <b>43,84 ± 4,0</b>  | <b>44,68 ± 4,0</b>  |
| <b>ω-6</b>          | <b>42,40 ± 5,16</b> | <b>40,61 ± 4,03</b> | <b>41,24 ± 3,74</b> |
| <b>C18:2 ω-6</b>    | 27,02 ± 4,12        | 28,55 ± 4,02        | 28,54 ± 3,79        |
| <b>C18:3 ω-6</b>    | 0,30 ± 0,10         | 0,36 ± 0,13         | 0,31 ± 0,15         |
| <b>C20:2 ω-6</b>    | 0,32 ± 0,10         | 0,24 ± 0,07         | 0,30 ± 0,07         |
| <b>C20:3 ω-6</b>    | 1,74 ± 0,29         | 1,85 ± 0,46         | 2,00 ± 0,44         |
| <b>C20:4 ω-6</b>    | 12,44 ± 6,43        | 9,05 ± 2,93         | 9,50 ± 3,01         |
| <b>C22:2 ω-6</b>    | 0,04 ± 0,02         | 0,03 ± 0,02         | 0,06 ± 0,10         |
| <b>C22:4 ω-6</b>    | 0,28 ± 0,08         | 0,29 ± 0,08         | 0,30 ± 0,06         |
| <b>C22:5 ω-6</b>    | 0,25 ± 0,06         | 0,23 ± 0,05         | 0,30 ± 0,14         |
| <b>ω-3</b>          | <b>2,91 ± 0,94</b>  | <b>3,23 ± 1,50</b>  | <b>3,45 ± 1,00</b>  |
| <b>C18:3 ω-3</b>    | 0,21 ± 0,07         | 0,18 ± 0,04         | 0,16 ± 0,07         |
| <b>C20:3 ω-3</b>    | 0,90 ± 0,90         | 1,02 ± 1,00         | 1,41 ± 1,04         |
| <b>C20:5 ω-3</b>    | 0,34 ± 0,22         | 0,5 ± 0,37          | 0,36 ± 0,20         |
| <b>C22:6 ω-3</b>    | 1,47 ± 0,30         | 1,53 ± 0,60         | 1,51 ± 0,57         |
| <b>PUFA/SFA</b>     | <b>1,40 ± 0,29</b>  | <b>1,25 ± 0,16</b>  | <b>1,26 ± 0,16</b>  |
| <b>ω6/ ω3</b>       | <b>15,62 ± 4,0</b>  | <b>15,22 ± 7,04</b> | <b>13,18 ± 5,40</b> |

**Notas al pie de tabla:** Identificación de las abreviaturas empleadas: (G-AT=grupo antes de tratamiento) (G-DT=grupo después de tratamiento) (G-R=grupo en revisión) (DE=desviación estándar) (SFAs=ácidos grasos saturados) (MUFAs=ácidos grasos monoinsaturados) (PUFAs=ácidos grasos poliinsaturados) (ω-6=omega-6) (ω-3=omega-3) (PUFA/SFA=índice poliinsaturados/saturados) (ω-6/ω-3=índice omega-6/omega-3).

### 6.6.2. Análisis comparativo del perfil de ácidos grasos en los tres grupos de pacientes con TDAH: antes de tratamiento (G-AT), después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).

Como en los apartados previos, realizamos una comparación triple. En primer lugar, comparamos los resultados obtenidos en los grupos G-AT y G-DT. Posteriormente, el perfil de ácidos grasos del G-R fue comparado tanto con el de los sujetos del G-AT, como con el de los pacientes del G-DT. En el primer caso, aplicamos la prueba t de Student para datos apareados, mientras que en las comparaciones con el grupo en revisión la misma prueba fue aplicada para datos independientes. La distribución normal de cada muestra de estudio fue confirmada a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

### 6.6.2.1. Análisis comparativo del perfil de ácidos grasos entre los pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y después de tratamiento (G-DT).

La (Tabla 6.58) muestra los valores de significación estadística ( $p$ ) para las asociaciones entre los ácidos grasos de los grupos G-AT y G-DT (para un nivel de significación  $\alpha=0,05$ ).

- Los SFAs aumentaron significativamente (de 32,80% a 35,30%,  $p < 0,008$ ) al mes de recibir suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3 DHA/EPA (Figura 6.24). Este aumento fue a expensas, especialmente, del incremento en los niveles de los ácidos mirístico (C14:0), palmítico (C16:0) y esteárico (C18:0) (Figuras 6.25, 6.26 y 6.27, respectivamente).

- En relación a los MUFAs, apenas experimentaron cambios entre un subgrupo y otro (de 22% a 20,87%,  $p = N.S.$ ), aunque el ácido gadoleico (C20:1) disminuyó de forma significativa ( $p < 0,046$ ) en el G-DT (Figura 6.28).

- El perfil de los PUFAs ofreció la variedad de cambios más interesante. Aunque de forma global no se observaron modificaciones significativas en los porcentajes de PUFAs totales ni tampoco en los de las series  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 ( $p = N.S.$ ) (Tabla 6.58), algunos ácidos grasos representativos de la serie  $\omega$ -6, como el eicosadienoico (C20:2  $\omega$ -6) (Figura 6.29) y, especialmente, el AA (C20:4  $\omega$ -6), disminuyeron de forma significativa al mes de iniciar la suplementación con  $\omega$ -3. El AA, en concreto, disminuyó de 12,44% ( $\pm 6,43$ ) a 9,05% ( $\pm 2,93$ ) ( $p < 0,030$ ) (Figura 6.30). En relación a los PUFAs de la serie  $\omega$ -3, las diferencias no alcanzaron la significación estadística, como ya hemos mencionado, aunque se apreció una tendencia al aumento de los ácidos DHA (C22:6  $\omega$ -3) y EPA (C20:5  $\omega$ -3) (incremento en un 4% y en un 30% en el G-DT, respectivamente). En consecuencia, el índice  $\omega$ -3 aumentó en un 10% aproximadamente tras la suplementación (Tabla 6.58).

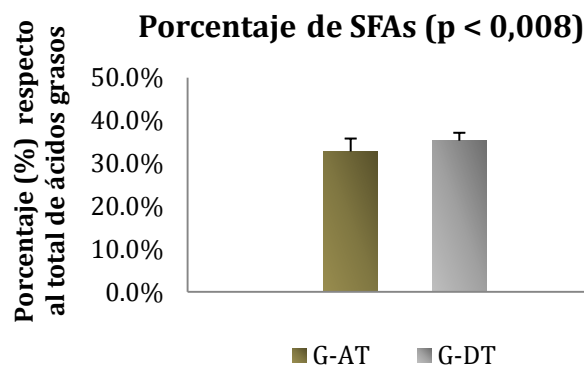
- Secundariamente a estos cambios, observamos un descenso de los índices PUFA/SFA (Figura 6.31) y  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 al mes de la suplementación, a expensas, particularmente, del aumento en los niveles de SFAs y del descenso en los de  $\omega$ -6, respectivamente. Sin embargo, en el caso del segundo índice ( $\omega$ -6/ $\omega$ -3) esta diferencia fue aún sutil y no alcanzó la significación estadística (Tabla 6.58).

**Tabla 6.58.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) del perfil de ácidos grasos entre los grupos G-AT y G-DT.

| Ácidos grasos | G-AT<br>Media $\pm$ DE            | G-DT<br>Media $\pm$ DE             | Análisis comparativo<br>$p$ |
|---------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| <b>SFAs</b>   | <b>32,80 <math>\pm</math> 3,0</b> | <b>35,3 <math>\pm</math> 1,84</b>  | <b>0,008</b>                |
| <b>C12:0</b>  | 0,08 $\pm$ 0,05                   | 0,19 $\pm$ 0,32                    | 0,089                       |
| <b>C14:0</b>  | 0,78 $\pm$ 0,20                   | 1,00 $\pm$ 0,38                    | <b>0,039</b>                |
| <b>C16:0</b>  | 21,86 $\pm$ 2,08                  | 23,15 $\pm$ 1,32                   | <b>0,044</b>                |
| <b>C17:0</b>  | 0,30 $\pm$ 0,05                   | 0,30 $\pm$ 0,06                    | 0,963                       |
| <b>C18:0</b>  | 9,40 $\pm$ 1,20                   | 10,40 $\pm$ 1,32                   | <b>0,022</b>                |
| <b>C20:0</b>  | 0,20 $\pm$ 0,62                   | 0,09 $\pm$ 0,05                    | 0,518                       |
| <b>C22:0</b>  | 0,10 $\pm$ 0,04                   | 0,09 $\pm$ 0,03                    | 0,957                       |
| <b>MUFAs</b>  | <b>22,0 <math>\pm</math> 4,0</b>  | <b>20,87 <math>\pm</math> 3,45</b> | 0,419                       |
| <b>C14:1</b>  | 0,05 $\pm$ 0,03                   | 0,06 $\pm$ 0,03                    | 0,319                       |
| <b>C16:1</b>  | 1,17 $\pm$ 0,31                   | 1,21 $\pm$ 0,30                    | 0,730                       |

|                     |                     |                     |              |
|---------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| <b>C18:1 cis 9</b>  | 19,12 ± 3,62        | 18,15 ± 3,17        | 0,408        |
| <b>C18:1 cis 11</b> | 1,36 ± 0,26         | 1,30 ± 0,60         | 0,403        |
| <b>C20:1</b>        | 1,18 ± 0,05         | 0,15 ± 0,03         | <b>0,046</b> |
| <b>PUFAs</b>        | <b>45,31 ± 5,72</b> | <b>43,84 ± 4,0</b>  | 0,402        |
| <b>ω-6</b>          | <b>42,40 ± 5,16</b> | <b>40,61 ± 4,03</b> | 0,273        |
| <b>C18:2 ω-6</b>    | 27,02 ± 4,12        | 28,55 ± 4,02        | 0,270        |
| <b>C18:3 ω-6</b>    | 0,30 ± 0,10         | 0,36 ± 0,13         | 0,069        |
| <b>C20:2 ω-6</b>    | 0,32 ± 0,10         | 0,24 ± 0,07         | <b>0,006</b> |
| <b>C20:3 ω-6</b>    | 1,74 ± 0,29         | 1,85 ± 0,46         | 0,368        |
| <b>C20:4 ω-6</b>    | 12,44 ± 6,43        | 9,05 ± 2,93         | <b>0,030</b> |
| <b>C22:2 ω-6</b>    | 0,04 ± 0,02         | 0,03 ± 0,02         | 0,345        |
| <b>C22:4 ω-6</b>    | 0,28 ± 0,08         | 0,29 ± 0,08         | 0,518        |
| <b>C22:5 ω-6</b>    | 0,25 ± 0,06         | 0,23 ± 0,05         | 0,344        |
| <b>ω-3</b>          | <b>2,91 ± 0,94</b>  | <b>3,23 ± 1,50</b>  | 0,419        |
| <b>C18:3 ω-3</b>    | 0,21 ± 0,07         | 0,18 ± 0,04         | 0,231        |
| <b>C20:3 ω-3</b>    | 0,90 ± 0,90         | 1,02 ± 1,00         | 0,673        |
| <b>C20:5 ω-3</b>    | 0,34 ± 0,22         | 0,5 ± 0,37          | 0,109        |
| <b>C22:6 ω-3</b>    | 1,47 ± 0,30         | 1,53 ± 0,60         | 0,682        |
| <b>PUFA/SFA</b>     | <b>1,40 ± 0,29</b>  | <b>1,25 ± 0,16</b>  | <b>0,044</b> |
| <b>ω6/ ω3</b>       | <b>15,62 ± 4,0</b>  | <b>15,22 ± 7,04</b> | 0,818        |

**Notas al pie de tabla:** Identificación de las abreviaturas empleadas: (G-AT=grupo antes de tratamiento) (G-DT=grupo después de tratamiento) (DE=desviación estándar) (SFAs=ácidos grasos saturados) (MUFAs=ácidos grasos monoinsaturados) (PUFAs=ácidos grasos poliinsaturados) (ω-6=omega-6) (ω-3=omega-3) (PUFA/SFA=índice poliinsaturados/saturados) (ω-6/ω-3=índice omega-6/omega-3).



**Figura 6.24.** Porcentaje de SFAs en los grupos G-AT y G-DT.

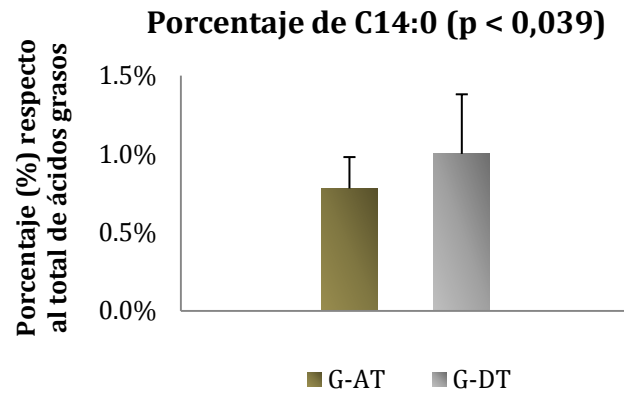


Figura 6.25. Porcentaje de C14:0 en los grupos G-AT y G-DT.

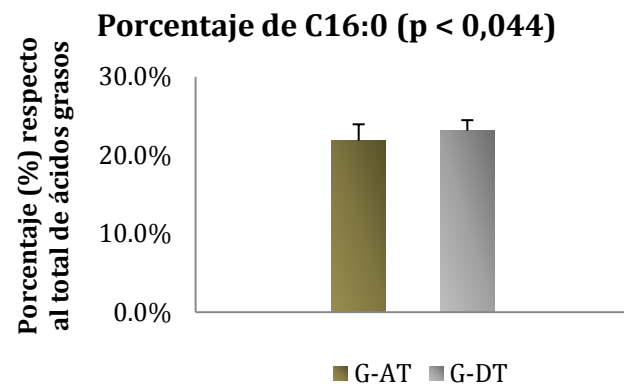


Figura 6.26. Porcentaje de C16:0 en los grupos G-AT y G-DT.

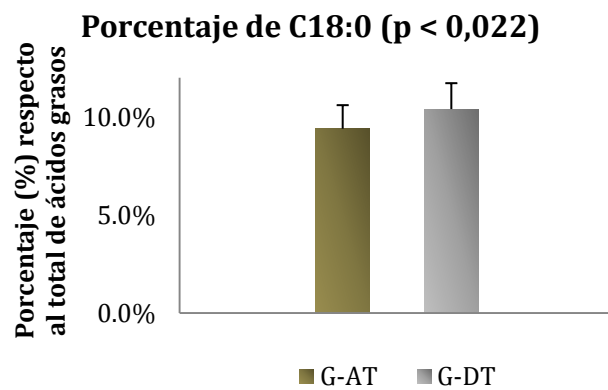
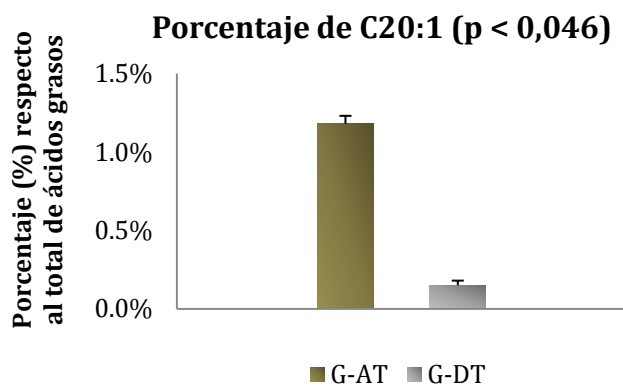
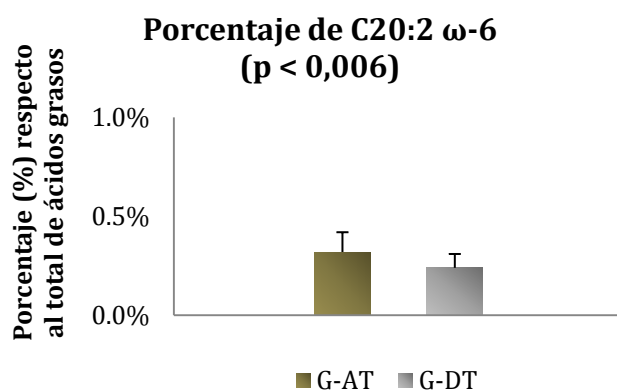


Figura 6.27. Porcentaje de C18:0 en los grupos G-AT y G-DT.

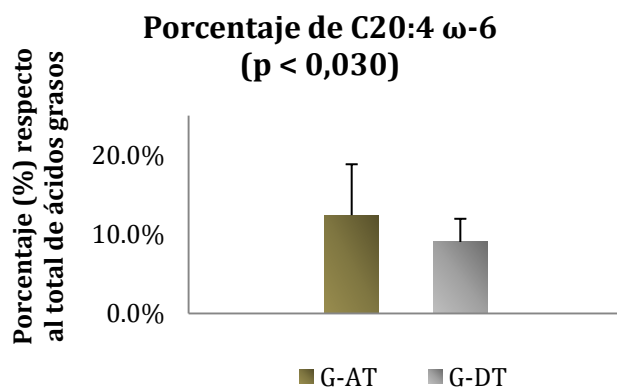




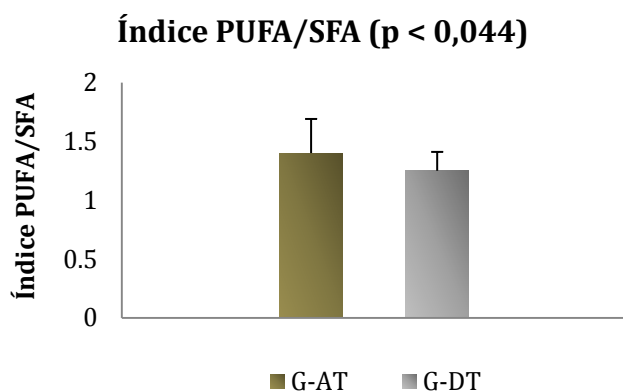
**Figura 6.28.** Porcentaje de C20:1 en los grupos G-AT y G-DT.



**Figura 6.29.** Porcentaje de C20:2 ω-6 en los grupos G-AT y G-DT.



**Figura 6.30.** Porcentaje de C20:4 ω-6 en los grupos G-AT y G-DT.



**Figura 6.31.** Índice PUFA/SFA en los grupos G-AT y G-DT.

#### 6.6.2.2. Análisis comparativo del perfil de ácidos grasos entre los pacientes con TDAH antes de tratamiento (G-AT) y en revisión (G-R).

La (Tabla 6.59) muestra los valores de significación estadística ( $p$ ) para las asociaciones entre los ácidos grasos de los grupos G-AT y G-R ( $\alpha=0,05$ ).

- Los SFAs aumentaron significativamente (de 32,80% a 35,50%,  $p < 0,007$ ) en el G-R (Figura 6.32), aunque en este caso fue a expensas del incremento en los niveles de ácido esteárico (C18:0) (Figura 6.33). El ácido palmítico (C16:0) fue un 6% más alto en el G-R, aunque no alcanzó la significación estadística ( $p = N.S.$ ).

- La media de MUFAs fue un 10% menor en el suero de los pacientes del G-R ( $p = N.S.$ ), debido especialmente a la diferencia significativa observada en el ácido gadoleico (C20:1) ( $p < 0,000$ ) (Figura 6.34).

- De forma global, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = N.S.$ ) entre las cifras totales e individuales de los PUFAs  $\omega$ -6 ni  $\omega$ -3, así como tampoco de los índices PUFA/SFA y  $\omega$ -6/ $\omega$ -3. Se hallaron menores cifras medias de algunos  $\omega$ -6, como eicosadienoico (C20:2  $\omega$ -6) y AA (C20:4  $\omega$ -6), así como un aumento de un 6% y 3%, respectivamente, de los ácidos grasos  $\omega$ -3 EPA (C20:5  $\omega$ -3) y DHA (C22:6  $\omega$ -3) en el G-R. Sin embargo, ninguno de estos cambios alcanzó la significación estadística (Tabla 6.59).

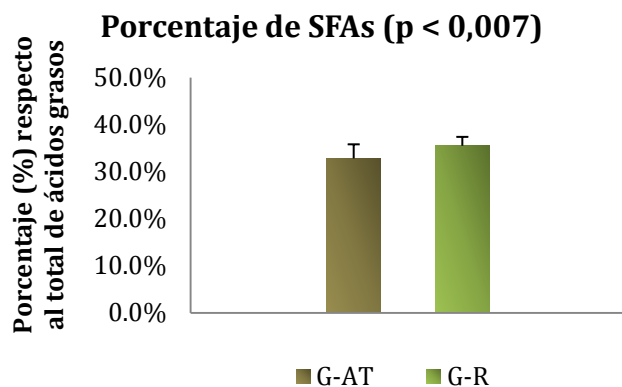
Los principales cambios con el G-AT fueron obtenidos en las cifras de SFAs, algo que tampoco podemos atribuir directamente al tratamiento psicoestimulante al no ser muestras apareadas ni disponer de los datos de ácidos grasos de los pacientes del G-R antes de iniciar terapia con MTF. Es interesante observar, sin embargo, que para ninguno de los ácidos grasos de las series  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 se produjeron cambios estadísticamente significativos entre el grupo de pacientes TDAH antes de tratamiento (G-AT) y el grupo de pacientes medicados no suplementados con ácidos grasos  $\omega$ -3 (G-R).

**Tabla 6.59.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) del perfil de ácidos grasos entre los grupos G-AT y G-R.

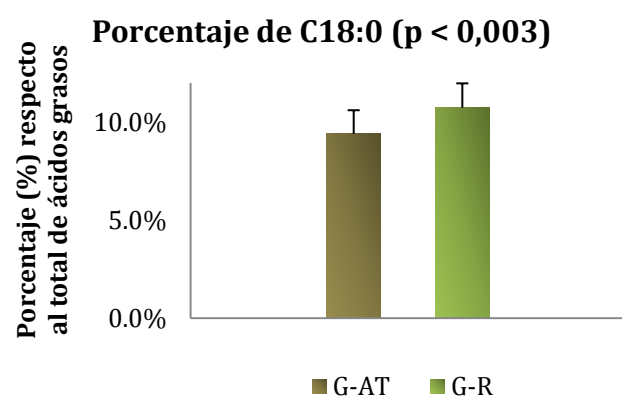
| Ácidos grasos | Pacientes G-AT<br>Media $\pm$ DE  | Pacientes G-R<br>Media $\pm$ DE    | Análisis comparativo<br>$p$ |
|---------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| <b>SFAs</b>   | <b>32,80 <math>\pm</math> 3,0</b> | <b>35,50 <math>\pm</math> 1,88</b> | <b>0,007</b>                |
| <b>C12:0</b>  | 0,08 $\pm$ 0,05                   | 0,09 $\pm$ 0,07                    | 0,673                       |
| <b>C14:0</b>  | 0,78 $\pm$ 0,20                   | 0,68 $\pm$ 0,27                    | 0,216                       |
| <b>C16:0</b>  | 21,86 $\pm$ 2,08                  | 23,10 $\pm$ 1,41                   | 0,071                       |

|                     |                     |                     |              |
|---------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| <b>C17:0</b>        | 0,30 ± 0,05         | 0,29 ± 0,09         | 0,659        |
| <b>C18:0</b>        | 9,40 ± 1,20         | 10,73 ± 1,24        | <b>0,003</b> |
| <b>C20:0</b>        | 0,20 ± 0,62         | 0,43 ± 1,07         | 0,399        |
| <b>C22:0</b>        | 0,10 ± 0,04         | 0,09 ± 0,03         | 0,894        |
| <b>MUFAs</b>        | <b>22,0 ± 4,0</b>   | <b>19,82 ± 3,28</b> | 0,125        |
| <b>C14:1</b>        | 0,05 ± 0,03         | 0,05 ± 0,02         | 0,941        |
| <b>C16:1</b>        | 1,17 ± 0,31         | 1,05 ± 0,34         | 0,317        |
| <b>C18:1 cis 9</b>  | 19,12 ± 3,62        | 17,3 ± 3,0          | 0,139        |
| <b>C18:1 cis 11</b> | 1,36 ± 0,26         | 1,26 ± 0,25         | 0,256        |
| <b>C20:1</b>        | 1,18 ± 0,05         | 0,15 ± 0,04         | <b>0,000</b> |
| <b>PUFAs</b>        | <b>45,31 ± 5,72</b> | <b>44,68 ± 4,0</b>  | 0,738        |
| <b>ω-6</b>          | <b>42,40 ± 5,16</b> | <b>41,24 ± 3,74</b> | 0,493        |
| <b>C18:2 ω-6</b>    | 27,02 ± 4,12        | 28,54 ± 3,79        | 0,287        |
| <b>C18:3 ω-6</b>    | 0,30 ± 0,10         | 0,31 ± 0,15         | 0,742        |
| <b>C20:2 ω-6</b>    | 0,32 ± 0,10         | 0,30 ± 0,07         | 0,303        |
| <b>C20:3 ω-6</b>    | 1,74 ± 0,29         | 2,00 ± 0,44         | 0,080        |
| <b>C20:4 ω-6</b>    | 12,44 ± 6,43        | 9,50 ± 3,01         | 0,140        |
| <b>C22:2 ω-6</b>    | 0,04 ± 0,02         | 0,06 ± 0,10         | 0,268        |
| <b>C22:4 ω-6</b>    | 0,28 ± 0,08         | 0,30 ± 0,06         | 0,636        |
| <b>C22:5 ω-6</b>    | 0,25 ± 0,06         | 0,30 ± 0,14         | 0,229        |
| <b>ω-3</b>          | <b>2,91 ± 0,94</b>  | <b>3,45 ± 1,00</b>  | 0,120        |
| <b>C18:3 ω-3</b>    | 0,21 ± 0,07         | 0,16 ± 0,07         | 0,064        |
| <b>C20:3 ω-3</b>    | 0,90 ± 0,90         | 1,41 ± 1,04         | 0,124        |
| <b>C20:5 ω-3</b>    | 0,34 ± 0,22         | 0,36 ± 0,20         | 0,743        |
| <b>C22:6 ω-3</b>    | 1,47 ± 0,30         | 1,51 ± 0,57         | 0,809        |
| <b>PUFA/SFA</b>     | <b>1,40 ± 0,29</b>  | <b>1,26 ± 0,16</b>  | 0,059        |
| <b>ω6/ ω3</b>       | <b>15,62 ± 4,0</b>  | <b>13,18 ± 5,40</b> | 0,127        |

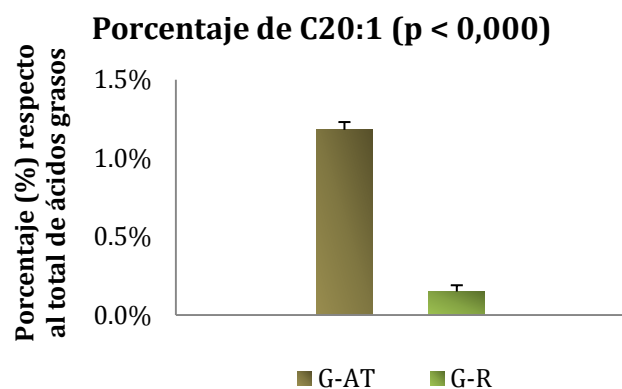
**Notas al pie de tabla:** Identificación de las abreviaturas empleadas: (G-AT=grupo antes de tratamiento) (G-R=grupo en revisión) (DE=desviación estándar) (SFAs=ácidos grasos saturados) (MUFAs=ácidos grasos monoinsaturados) (PUFAs=ácidos grasos poliinsaturados) (ω-6=omega-6) (ω-3=omega-3) (PUFA/SFA= índice poliinsaturados/saturados) (ω-6/ω-3=índice omega-6/omega-3).



**Figura 6.32.** Porcentaje de SFAs en los grupos G-AT y G-R.



**Figura 6.33.** Porcentaje de C18:0 en los grupos G-AT y G-R.



**Figura 6.34.** Porcentaje de C20:1 en los grupos G-AT y G-R.

### 6.6.2.3. Análisis comparativo del perfil de ácidos grasos entre los pacientes con TDAH después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).

La (Tabla 6.60) muestra los valores de significación estadística ( $p$ ) para las asociaciones entre los ácidos grasos de pacientes con TDAH que recibieron MTF y suplementación con ácidos grasos DHA/EPA además de melatonina (G-DT), y aquellos tratados exclusivamente con MTF (G-R).

▪ Los niveles de SFAs fueron superiores, de forma general, en el G-DT, aunque el único cambio estadísticamente significativo fue el del ácido mirístico (C14:0) ( $p < 0,033$ ) (Figura 6.35).

▪ Apenas se observaron diferencias en los niveles de MUFAs entre un grupo y otro.

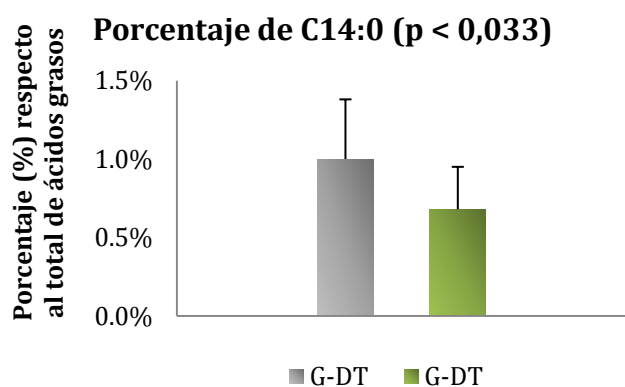
▪ De forma global, los PUFAs  $\omega$ -6 fueron menores en el G-DT, y al contrario ocurrió con los ácidos grasos de la serie  $\omega$ -3. El ácido eicosadienoico (C20:2  $\omega$ -6) fue significativamente menor en el G-DT ( $p < 0,040$ ) (Figura 6.36). El ácido EPA (C20:5  $\omega$ -3) fue un 30% mayor en el grupo suplementado, aunque sin alcanzar la significación estadística.

**Tabla 6.60.** Análisis comparativo de los resultados (en forma de media  $\pm$  desviación estándar) del perfil de ácidos grasos entre los grupos G-DT y G-R.

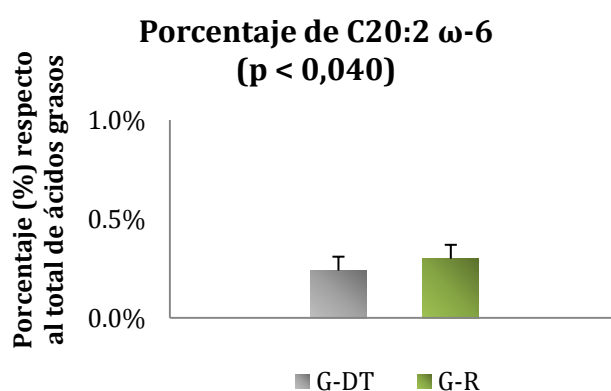
| Ácidos grasos                      | Pacientes G-DT<br>Media $\pm$ DE   | Pacientes G-R<br>Media $\pm$ DE    | Análisis comparativo<br>p |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| <b>SFAs</b>                        | <b>35,3 <math>\pm</math> 1,84</b>  | <b>35,50 <math>\pm</math> 1,88</b> | 0,778                     |
| <b>C12:0</b>                       | 0,19 $\pm$ 0,32                    | 0,09 $\pm$ 0,07                    | 0,280                     |
| <b>C14:0</b>                       | 1,00 $\pm$ 0,38                    | 0,68 $\pm$ 0,27                    | <b>0,033</b>              |
| <b>C16:0</b>                       | 23,15 $\pm$ 1,32                   | 23,10 $\pm$ 1,41                   | 0,922                     |
| <b>C17:0</b>                       | 0,30 $\pm$ 0,06                    | 0,29 $\pm$ 0,09                    | 0,751                     |
| <b>C18:0</b>                       | 10,40 $\pm$ 1,32                   | 10,73 $\pm$ 1,24                   | 0,501                     |
| <b>C20:0</b>                       | 0,09 $\pm$ 0,05                    | 0,43 $\pm$ 1,07                    | 0,235                     |
| <b>C22:0</b>                       | 0,09 $\pm$ 0,03                    | 0,09 $\pm$ 0,03                    | 0,921                     |
| <b>MUFAs</b>                       | <b>20,87 <math>\pm</math> 3,45</b> | <b>19,82 <math>\pm</math> 3,28</b> | 0,446                     |
| <b>C14:1</b>                       | 0,06 $\pm$ 0,03                    | 0,05 $\pm$ 0,02                    | 0,316                     |
| <b>C16:1</b>                       | 1,21 $\pm$ 0,30                    | 1,05 $\pm$ 0,34                    | 0,245                     |
| <b>C18:1 cis 9</b>                 | 18,15 $\pm$ 3,17                   | 17,3 $\pm$ 3,0                     | 0,486                     |
| <b>C18:1 cis 11</b>                | 1,30 $\pm$ 0,60                    | 1,26 $\pm$ 0,25                    | 0,669                     |
| <b>C20:1</b>                       | 0,15 $\pm$ 0,03                    | 0,15 $\pm$ 0,04                    | 0,539                     |
| <b>PUFAs</b>                       | <b>43,84 <math>\pm</math> 4,0</b>  | <b>44,68 <math>\pm</math> 4,0</b>  | 0,595                     |
| <b><math>\omega</math>-6</b>       | <b>40,61 <math>\pm</math> 4,03</b> | <b>41,24 <math>\pm</math> 3,74</b> | 0,688                     |
| <b>C18:2 <math>\omega</math>-6</b> | 28,55 $\pm$ 4,02                   | 28,54 $\pm$ 3,79                   | 0,999                     |
| <b>C18:3 <math>\omega</math>-6</b> | 0,36 $\pm$ 0,13                    | 0,31 $\pm$ 0,15                    | 0,329                     |
| <b>C20:2 <math>\omega</math>-6</b> | 0,24 $\pm$ 0,07                    | 0,30 $\pm$ 0,07                    | <b>0,040</b>              |
| <b>C20:3 <math>\omega</math>-6</b> | 1,85 $\pm$ 0,46                    | 2,00 $\pm$ 0,44                    | 0,546                     |
| <b>C20:4 <math>\omega</math>-6</b> | 9,05 $\pm$ 2,93                    | 9,50 $\pm$ 3,01                    | 0,703                     |
| <b>C22:2 <math>\omega</math>-6</b> | 0,03 $\pm$ 0,02                    | 0,06 $\pm$ 0,10                    | 0,284                     |
| <b>C22:4 <math>\omega</math>-6</b> | 0,29 $\pm$ 0,08                    | 0,30 $\pm$ 0,06                    | 0,857                     |
| <b>C22:5 <math>\omega</math>-6</b> | 0,23 $\pm$ 0,05                    | 0,30 $\pm$ 0,14                    | 0,167                     |

|                          |                  |                  |       |
|--------------------------|------------------|------------------|-------|
| $\omega$ -3              | 3,23 $\pm$ 1,50  | 3,45 $\pm$ 1,00  | 0,673 |
| C18:3 $\omega$ -3        | 0,18 $\pm$ 0,04  | 0,16 $\pm$ 0,07  | 0,317 |
| C20:3 $\omega$ -3        | 1,02 $\pm$ 1,00  | 1,41 $\pm$ 1,04  | 0,333 |
| C20:5 $\omega$ -3        | 0,5 $\pm$ 0,37   | 0,36 $\pm$ 0,20  | 0,285 |
| C22:6 $\omega$ -3        | 1,53 $\pm$ 0,60  | 1,51 $\pm$ 0,57  | 0,925 |
| PUFA/SFA                 | 1,25 $\pm$ 0,16  | 1,26 $\pm$ 0,16  | 0,794 |
| $\omega$ -6/ $\omega$ -3 | 15,22 $\pm$ 7,04 | 13,18 $\pm$ 5,40 | 0,420 |

**Notas al pie de tabla:** Identificación de las abreviaturas empleadas: (G-DT=grupo después de tratamiento) (G-R=grupo en revisión) (DE=desviación estándar) (SFAs=ácidos grasos saturados) (MUFAs=ácidos grasos monoinsaturados) (PUFAs=ácidos grasos poliinsaturados) ( $\omega$ -6=omega-6) ( $\omega$ -3=omega-3) (PUFA/SFA=índice poliinsaturados/saturados) ( $\omega$ -6/ $\omega$ -3=índice omega-6/omega-3).



**Figura 6.35.** Porcentaje de C14:0 en los grupos G-DT y G-R.



**Figura 6.36.** Porcentaje de C20:2  $\omega$ -6 en los grupos G-DT y G-R.

En resumen, las diferencias observadas en el perfil de los PUFAs entre los grupos G-DT y G-R y, ante todo, entre los grupos G-AT y G-DT, aluden a los efectos causados por la suplementación con DHA/EPA. El que estas diferencias no alcancen la significación estadística

podría inducirnos a pensar acerca de posibles modificaciones en las dosis a emplear y en el tiempo de administración.

## **6.7. Evaluación de la tolerancia farmacológica inicial y de la eficacia clínica percibida tras el tratamiento en los pacientes con TDAH.**

### **6.7.1. Tolerancia farmacológica inicial de los pacientes con TDAH después de tratamiento (G-DT) y en revisión (G-R).**

A continuación, realizamos un análisis descriptivo de la tolerancia farmacológica inicial presentada por los pacientes del G-DT al mes de comenzar tratamiento con MTF, ácidos grasos DHA/EPA y melatonina. También aportamos los datos de tolerancia presentados por los pacientes que recibieron tratamiento exclusivo con MTF (G-R), pues recurrimos de forma retrospectiva a su historial clínico, donde constaban los efectos adversos presentados al comenzar tratamiento con el fármaco psicoestimulante.

De los 27 pacientes del G-DT, 12 (44,44%) presentaron efectos adversos, mientras que éstos fueron manifestados por 7 (53,84%) de los 13 pacientes del G-R.

La mayoría de estos efectos fueron de carácter leve y transitorio, salvo en el caso de 1 paciente en el que los problemas de inducción del sueño ocasionados por el MTF de liberación prolongada obligaron posteriormente a cambiar la formulación por otra de liberación modificada. Este paciente perteneció al G-R (grupo que no recibió melatonina).

Los porcentajes de pacientes que experimentaron estos efectos adversos en uno y otro grupo son descritos a continuación, y quedan representados en las (**Figuras 6.37 y 6.38**). Como podemos observar, la anorexia y epigastralgias fueron los efectos adversos más frecuentemente presentados por los pacientes del G-DT (**Figura 6.37**), mientras que en el G-R las epigastralgias fueron padecidas en más de la mitad de los casos (**Figura 6.38**).

#### **❖ Anorexia.**

Fue experimentada por un 41,66% (5/12) de los pacientes que sufrieron efectos adversos en el G-DT (**Figura 6.37**), y por un 14,28% (1/7) de los del G-R (**Figura 6.38**).

#### **❖ Epigastralgia.**

Fue manifestada por un 33,33% (4/12) de los sujetos del G-DT que padecieron efectos adversos (**Figura 6.37**), y por un 57,14% (4/7) de los sujetos del G-R (**Figura 6.38**).

#### **❖ Cefalea.**

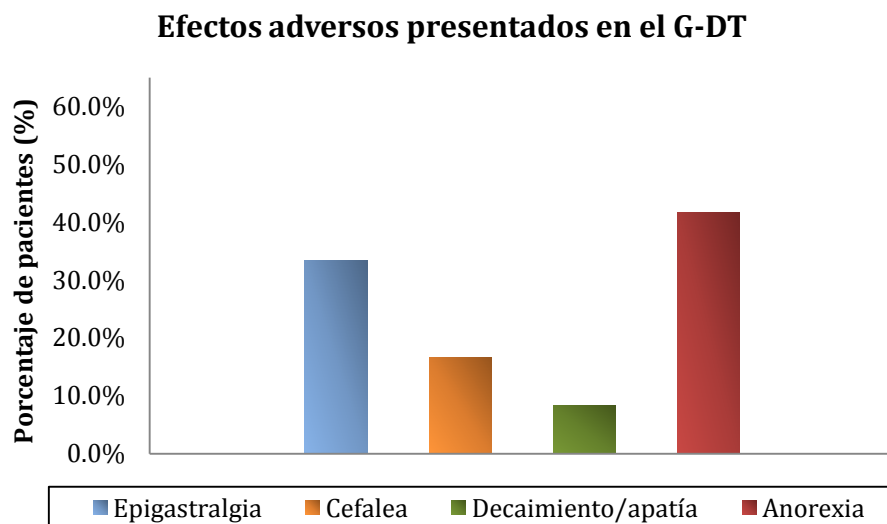
Fue referida por un 16,66% (2/12) de los pacientes que padecieron efectos adversos en el G-DT (**Figura 6.37**), y por un 14,28% (1/7) de aquéllos en el G-R (**Figura 6.38**).

#### **❖ Decaimiento/apatía.**

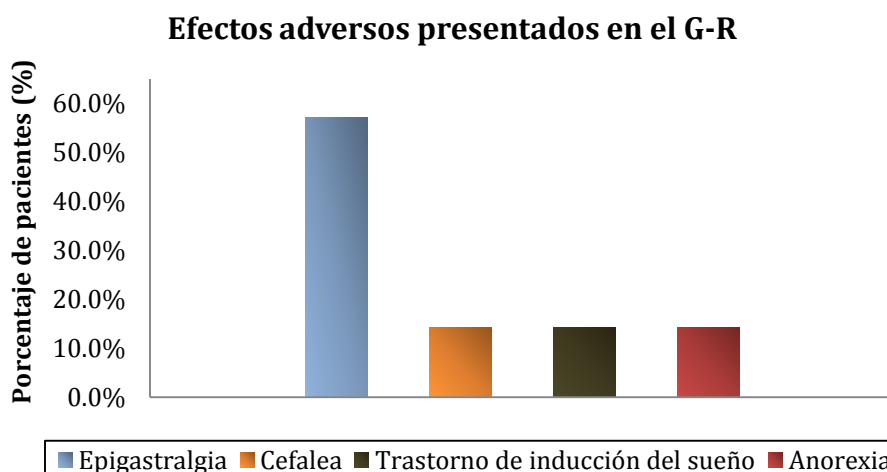
Fue referida sólo en el G-DT, por un 8,33% (1/12) de los pacientes que manifestaron efectos adversos en este grupo (**Figura 6.37**).

#### **❖ Trastorno de inducción del sueño.**

Fue manifestado sólo en el G-R, por un 14,28% (1/7) de los pacientes que padecieron efectos adversos (**Figura 6.38**), y obligó al cambio a una formulación del MTF de liberación modificada.



**Figura 6.37.** Efectos adversos y porcentajes de pacientes que experimentaron cada uno de ellos en el G-DT.



**Figura 6.38.** Efectos adversos y porcentajes de pacientes que experimentaron cada uno de ellos en el G-R.

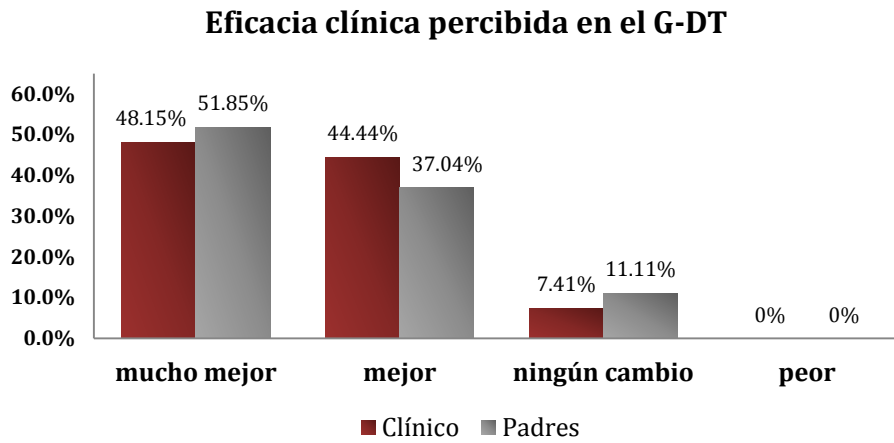
### 6.7.2. Eficacia clínica percibida por el clínico y los padres en el grupo con TDAH que recibió melatonina y ácidos grasos omega-3 (G-DT).

Al mes de iniciar tratamiento con MTF, melatonina y ácidos grasos DHA/EPA, solicitamos la colaboración de los padres para valorar la mejoría experimentada por el paciente en base a una escala cualitativa del 1 al 4 (1= mucho mejor; 2= mejor; 3= ningún cambio; 4= peor). Comparamos las puntuaciones asignadas por los padres con la mejoría clínica percibida por el personal facultativo.

Los criterios de puntuación estuvieron basados en la disminución percibida de los síntomas en el medio familiar y escolar, así como en la mejoría observada en el desempeño de las relaciones sociales y en el funcionamiento académico, éste último objetivado a través de las calificaciones escolares.

La (**Figura 6.39**) muestra los porcentajes de respuestas dadas por los padres y por el personal facultativo en cada puntuación. En ningún caso los familiares ni el clínico refirieron empeoramiento del estado inicial del paciente (puntuación 4).





**Figura 6.39.** Eficacia clínica percibida por los padres y el clínico tras 1 mes de tratamiento con melatonina, MTF y DHA/EPA en el G-DT.





## CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN

### 7.1. Consideraciones epidemiológicas de la muestra de pacientes con TDAH.

Podemos afirmar que las características epidemiológicas de nuestra muestra de estudio coinciden con la literatura existente al respecto y de la que hemos hecho mención en el capítulo de introducción.

Aunque en nuestro país la prevalencia de TDAH según sexo muestra alta variabilidad, la relación 2:1 y 3:1 a favor del sexo masculino para la composición de varones y mujeres de los grupos G-AT y G-R, respectivamente (capítulo 4), respondió a los resultados de las estadísticas generales sobre TDAH en edad escolar realizadas en España<sup>111, 118</sup>.

Alrededor de una tercera parte del conjunto de nuestra muestra (n=40) presentó historia familiar confirmada de patología neuropsiquiátrica (**Tabla 4.4**), tratándose de un TDAH en la mitad de los casos. Estos datos ponen de manifiesto el ya mencionado alto porcentaje de heredabilidad del trastorno que nos ocupa<sup>125</sup>. Conviene destacar que en nuestro análisis consideramos antecedentes familiares de primer, segundo y tercer grado, puesto que en la actualidad el alcance de la penetrancia y expresividad de la transmisión familiar del TDAH es aún desconocido<sup>128, 129</sup>. Como curiosidad, 3 de los pacientes (casos número 4, 5 y 8) eran fruto de un embarazo gemelar (**Tabla 4.3**), de los cuales 2 de ellos (casos 4 y 5) eran gemelas monocigóticas hermanas entre sí y ambas habían sido incluidas en nuestro estudio con diagnóstico de TDAH. El tercer caso (número 8) era gemelo dicigótico de su hermana, quien hasta la fecha permanece asintomática.

Cerca de la mitad de nuestros pacientes ocupaba el puesto de primogénito en relación al orden de nacimiento (**Tabla 6.4**), dato que, como hemos comentado, podría estar en relación con el riesgo de presentar un TDAH<sup>609</sup>.

En nuestro caso, no pudimos afirmar que los porcentajes de familias monoparentales<sup>603, 623-628</sup> ni de desavenencias entre la pareja<sup>623, 624</sup> como favorecedores del riesgo de padecer TDAH fuesen mayoritarios, como sí ocurrió con el de existencia de problemas económicos<sup>603, 623-629</sup> (**Tabla 6.4**), que representó casi una tercera parte de la muestra. No es de extrañar que estas cifras pudieran ser realmente más elevadas si consideramos que, quizás, no todas las familias señalasen afirmativamente estas preguntas por simples cuestiones de reserva de su intimidad o por desacuerdo entre ambos miembros de la pareja en el momento de considerar subjetivamente las respuestas.

Aunque no hubo ningún caso de expulsión escolar, el impacto del trastorno en los resultados académicos de nuestros pacientes quedó reflejado en la repetición de curso académico por una quinta parte de los pacientes (**Tabla 6.4**), lo que coincide con los resultados aportados por las encuestas realizadas a nivel europeo<sup>725</sup>.

### 7.2. Consideraciones clínicas de la muestra de pacientes con TDAH.

En este apartado analizamos los datos clínicos de nuestra muestra en lo que a antecedentes personales (incluyendo perinatales), diagnóstico clínico y comorbilidades se refiere.

#### 7.2.1. Antecedentes perinatales.

En relación a los antecedentes perinatales (**Tabla 4.3**), un 15% de los pacientes de nuestra muestra nació de forma prematura entre las 32 y 36 semanas de edad gestacional, todos ellos con un peso adecuado a la edad gestacional, de quienes la mitad eran mujeres. Caso diferente es el de una de nuestras pacientes (caso número 33), nacida a término aunque pequeña para la edad gestacional (PEG) por haber presentado un peso y talla al nacimiento inferiores al percentil 3. Estos resultados aluden a lo descrito en la introducción acerca de la prematuridad y bajo peso como factores de riesgo para la aparición posterior de TDAH. Aunque el bajo peso

(inferior a 2500 g) es considerado en sí mismo como un factor de riesgo independiente<sup>408,417-422</sup>, la controversia aparece en relación a la prematuridad<sup>410, 411, 417, 425, 428-430</sup>, ligada a bajo peso en la mayor parte de los casos. Si bien el peso al nacimiento de nuestros pacientes prematuros correspondía a percentiles adecuados a la edad gestacional, fue en todos los casos inferior al límite de 2500 g. Una reflexión interesante al respecto para futuras investigaciones sería el estudio a largo plazo de posibles diferencias en la incidencia de TDAH entre muestras de prematuros con peso adecuado a su edad gestacional que difieran en las semanas de gestación, es decir, diferencias en el riesgo de TDAH entre prematuros extremos (menos de 28 semanas de edad gestacional), muy prematuros (28 a 32 semanas), prematuros moderados (de 32 a 34 semanas de edad gestacional) y prematuros tardíos (34-36 semanas), según la clasificación actual<sup>1307</sup>. Por su parte, un 7,50% de los pacientes nacidos a término sufrió asfixia perinatal leve-moderada al nacimiento. En los casos en que tuvimos acceso a la historia obstétrica materna, los eventos desencadenantes de la pérdida de bienestar fetal fueron motivados por eclampsia como factor de riesgo anteparto, y la presencia de líquido amniótico meconial como factor de riesgo intraparto<sup>1308</sup>.

### 7.2.2. Antecedentes personales.

En cuanto a los antecedentes personales (**Tabla 4.3**), una cuarta parte de la muestra presentó patologías relativas a la esfera del neurodesarrollo: trastorno específico del lenguaje (TEL), dislexia, trastorno del espectro autista (TEA), enuresis, epilepsia y retraso global del desarrollo (RGD). Esta última categoría representó una tercera parte, y fue diagnosticada en la mitad de los pacientes que sufrió asfixia perinatal al nacimiento. Todos estos pacientes obtuvieron puntuaciones típicas medio-bajas o bajas en el K-BIT, aunque superiores a 70.

Los antecedentes referidos por los restantes pacientes incluyeron patologías infecciosas, neuroalérgicas y oftalmológicas. En la introducción hemos mencionado que no sólo las infecciones del SNC, sino también las infecciones bacterianas o virales comunes, pueden asociarse al riesgo de padecer TDAH. Pues bien, en este sentido creemos conveniente e interesante hacer mención de la afirmación de E. Cardo y Amengual-Gual<sup>1309</sup> sobre la escasa consideración, dentro del ámbito pediátrico, de la asociación entre TDAH y otras patologías no neurológicas prevalentes en niños:

- Asma y alergia: son numerosos los estudios que relacionan el TDAH con patología asmática y alérgica<sup>1310-1320</sup>, algunos incluso apuntan a la afectación de regiones cerebrales comunes gracias a estudios de neuroimagen<sup>1321</sup>. Si bien los mecanismos fisiopatológicos son aún desconocidos<sup>1310</sup>, parecen ser de tipo genético<sup>1322</sup> e inmunológico, a través de la activación de la respuesta de hipersensibilidad tipo I<sup>1320</sup> y la interacción de inmunoglobulina E y citoquinas proinflamatorias<sup>1323</sup> con circuitos neuronales específicos relacionados con la modulación emocional y el comportamiento<sup>1324</sup>.

- Dermatitis atópica: se describe una asociación independiente entre TDAH y dermatitis atópica según diversos estudios<sup>1317-1319</sup>.

- Estrabismo: la incidencia de TDAH es mayor en pacientes con estrabismo que en controles, e igual ocurre a la inversa<sup>1325</sup>. Otro estudio muestra una mejoría de los síntomas de TDAH, referida por los padres, tras la cirugía de estrabismo<sup>1326</sup>.

### 7.2.3. Subtipo de TDAH.

En relación al subtipo de TDAH (**Tabla 4.4**), a diferencia de lo descrito en la introducción, el subtipo predominante en nuestra muestra fue el inatento (TDAH-I), con un 15% de diferencia respecto al subtipo combinado (TDAH-C). Según sexos, un 61,54% de mujeres fueron clasificadas en el subgrupo inatento frente a un 52% de varones, mientras el porcentaje de ambos sexos para el subtipo combinado fue prácticamente el mismo (38,50% de mujeres y

41% de varones). El grupo de pacientes con subtipo hiperactivo-impulsivo (TDAH-HI) resultó minoritario, y estuvo formado exclusivamente por varones. Estos resultados concuerdan con las afirmaciones reportadas en la literatura acerca de un predominio del déficit atencional en el sexo femenino<sup>100</sup>.

#### 7.2.4. Comorbilidades.

Para finalizar el apartado de consideraciones clínicas, nos centraremos en las comorbilidades presentadas por nuestros pacientes, dejando aparte los trastornos del sueño, para los que haremos otras consideraciones en el apartado correspondiente.

En el capítulo de introducción hemos hecho mención de los trastornos del aprendizaje, los trastornos del desarrollo de la coordinación motora, los trastornos del espectro autista y los tics como frecuentemente concomitantes con el TDAH. Describimos, a continuación, las asociaciones entre TDAH y enuresis y TDAH y epilepsia.

##### 7.2.4.1. TDAH y enuresis.

En relación a la enuresis, de la que fue diagnosticada aproximadamente una tercera parte de los pacientes del G-R con comorbilidades (**Figura 6.2**) y un 10% de los del G-AT (**Figura 6.1**), diversos estudios<sup>1327-1332</sup> demuestran su asociación con el TDAH, señalando una prevalencia de enuresis entre el 12%<sup>1333</sup> y el 33%<sup>1334</sup> en pacientes con este trastorno. Esta relación se cumple en sentido inverso, es decir, también se halla una mayor prevalencia de TDAH (entre el 9 y el 53%) en niños con enuresis<sup>1309</sup>. Las variaciones en las cifras presentadas se deben a diferencias en aspectos metodológicos.

En nuestro trabajo, consideramos la enuresis en función de los criterios definidos por la CIE-10: eliminación nocturna, involuntaria y funcionalmente normal de orina que ocurre a partir de los 5 años, durante al menos 3 meses y con una frecuencia mínima de una noche al mes, excluyendo la presencia de enfermedades del aparato urinario, anatómicas o neurológicas<sup>730</sup>.

La asociación TDAH-enuresis implica un peor pronóstico para ambas patologías, con una menor adherencia y respuesta al tratamiento<sup>1309</sup>. Aunque la explicación de esta relación no está del todo aclarada, parecen estar implicados déficits en *arousal*, de forma que el niño con TDAH tiene menor capacidad para despertarse cuando su vejiga urinaria está llena, o para estar despierto lo suficiente para levantarse e ir al baño cuando existe una necesidad imperiosa de orinar<sup>1328,1335-1337</sup>. Se postula que la enuresis podría ser un marcador clínico útil para identificar el subtipo de TDAH inatento, ya que ambos podrían estar producidos por déficits de *arousal*<sup>1328</sup>. Volviendo a nuestra muestra, por ejemplo, un 67% de nuestros pacientes con enuresis pertenecía al subtipo inatento.

##### 7.2.4.2. TDAH y epilepsia.

Es bien documentada la sobrerrepresentación del TDAH en niños con epilepsia<sup>1338, 1339</sup>, reportándose cifras entre un 20 y 40% según algunos estudios<sup>1340</sup>. A su vez, el 2,30% de los pacientes con TDAH son diagnosticados de epilepsia, lo que supone una incidencia de epilepsia mayor que en la población general<sup>1339</sup>. Algunas investigaciones apuntan a que el subtipo inatento de TDAH es el más común entre la población epiléptica<sup>1341, 1342</sup>, mientras otros señalan el subtipo combinado<sup>1339,1343</sup>.

Las causas de esta asociación no están del todo aclaradas, por lo que se proponen varias hipótesis<sup>1338</sup>: por un lado, se postula que son patologías independientes que pueden ocurrir de forma simultánea por el simple hecho de ser frecuentes en la infancia; otros estudios defienden la existencia de factores comunes subyacentes a nivel neuroquímico, genético y de la interacción genética-ambiente; por último, se hipotetiza que una patología puede tener efectos causales directos sobre la otra. Así, los mecanismos de alerta, vigilancia y memoria podrían

verse afectados por la presencia de descargas epileptiformes clínicas o subclínicas<sup>1344</sup>, o incluso por los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos<sup>1345, 1346</sup>, al mismo tiempo que el TDAH podría disminuir el umbral para la presencia de convulsiones<sup>1347</sup>.

Por otro lado, existen evidencias que desmontan la veracidad de las teorías anteriores: el hecho de que las comorbilidades del TDAH con y sin epilepsia sean similares contrasta con la hipótesis de que tengan factores comunes subyacentes<sup>1343</sup>; los síntomas del TDAH pueden preceder a la primera convulsión clínica del paciente<sup>1341</sup>, por lo que difícilmente la epilepsia actuaría como un factor causal del otro trastorno. Además, hasta la fecha no se ha evidenciado ningún factor relacionado con la epilepsia capaz de influenciar la severidad de los síntomas del TDAH (ni el tipo de epilepsia, ni su severidad, ni el régimen de tratamiento con anticomociales)<sup>1348</sup>.

En relación al tratamiento farmacológico, la evidencia indica que el MTF es efectivo en el tratamiento de los síntomas de TDAH en pacientes con epilepsia<sup>1349</sup>, aunque no existen conclusiones firmes en relación a su seguridad y perfil de efectos secundarios. Los estudios al respecto defienden la idea de realizar un adecuado análisis riesgo/beneficio<sup>1349</sup> antes de comenzar tratamiento con MTF<sup>1349</sup>, considerando la frecuencia de convulsiones<sup>1342</sup>, la aparición de interacciones<sup>1342</sup>, la monitorización de los niveles séricos del antiepiléptico<sup>1342</sup> y el mantenimiento del tratamiento con psicoestimulantes el menor tiempo posible<sup>1342</sup>. La paciente epiléptica de nuestra muestra había sido diagnosticada de epilepsia de ausencias hacía dos años. Desde entonces estaba en tratamiento con ácido valproico, con buena tolerancia y respuesta a la medicación, libre de crisis. Antes de iniciar tratamiento con MTF, se comprobó que las tasas séricas de valproato estaban dentro del intervalo terapéutico.

#### ***7.2.4.3. Síntomas internalizantes: ansiedad y depresión. Consideraciones en relación a las puntuaciones obtenidas en el Inventario de Depresión Infantil (CDI) y en la Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS).***

##### ***❖ Inventario de Depresión Infantil (CDI).***

En relación al CDI (**Tabla 6.28**), sólo 2 de nuestros pacientes obtuvieron un T-score total ligeramente superior a 60. Se trató de varones diagnosticados del subtipo inatento. Aunque algunos estudios describen un papel del sexo femenino como factor de riesgo potencial para el desarrollo de síntomas depresivos<sup>1350,1351</sup>, otros no encuentran una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones entre varones y mujeres<sup>1352</sup>. Por otro lado, así como hay investigaciones que no muestran diferencias en las puntuaciones entre subtipos<sup>1353-1355</sup>, otras revelan mayores tasas de depresión en el subtipo combinado<sup>1356</sup> o en el inatento<sup>1357</sup>.

##### ***❖ Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS).***

Respecto a la Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS), observamos claramente que el mayor porcentaje de puntuaciones superiores a 60 se produjo para la subescala de *ansiedad por separación*, lo que concuerda con estudios previos<sup>1281</sup>. Ésta fue seguida en frecuencia por la de *miedo al daño físico* (**Tabla 6.29**).

De forma general, los síntomas de ansiedad por separación se observan con más frecuencia entre niños españoles que entre aquéllos procedentes de otros países. Aunque no existe una explicación clara para este fenómeno, parece que podría ser debido a la existencia de una mayor sobreprotección por parte de los padres españoles en la forma de educar a sus hijos<sup>1358</sup>.

En las descripciones por edad, sexo y subtipo, los porcentajes de sujetos con un T-score de más de 60 tendieron a ser más elevadas en los varones, en el grupo de edad entre 12 y 15 años y en el subtipo combinado, excepto para la puntuación total, en la que el mayor porcentaje

se obtuvo para el subtipo inatento. Estos resultados contrastan con lo publicado hasta la fecha, ya que, en general, los síntomas de ansiedad parecen decrecer con la edad<sup>1359,1360</sup> y aumentar entre las chicas en edad adolescente<sup>766,1361</sup>. Por otro lado, el subtipo que con más frecuencia presenta trastornos de ansiedad es el inatento<sup>988</sup>. No obstante, hemos de considerar nuestro tamaño de muestra a la hora de interpretar estas diferencias en los resultados.

Debemos tener presente, como ya hemos comentado en el capítulo de resultados, que antes de poder diagnosticar con firmeza un trastorno de ansiedad o un trastorno depresivo en nuestros pacientes, hemos de correlacionar las puntuaciones de los cuestionarios con la clínica presentada y comprobar que se cumplen los criterios diagnósticos durante un tiempo mínimo de presentación. Hasta la fecha en nuestro estudio, ninguno de los pacientes del G-AT reunió criterios para confirmar la presencia de un trastorno depresivo o por ansiedad, además de que sus síntomas emocionales evolucionaron favorablemente al mes de recibir tratamiento farmacológico. Tampoco fueron reunidos estos criterios diagnósticos por parte de los pacientes del G-R.

### **7.3. Consideraciones sobre los cuestionarios y escalas neuropsicológicas empleadas en nuestra muestra de pacientes con TDAH: evaluación del funcionamiento intelectual, los síntomas de inatención e hiperactividad, las funciones ejecutivas y la atención.**

#### **7.3.1. Evaluación del funcionamiento intelectual: Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT).**

Respecto al K-BIT (**Tabla 4.4**), nos servimos de las puntuaciones típicas de CI como método de valoración inicial (“screening”) del funcionamiento mental global. Sin embargo, nos gustaría hacer la siguiente consideración: la categorización de la gravedad de la discapacidad intelectual en función del cociente intelectual, como reconocía la antigua clasificación de la revisión de la 4ª edición del DSM (DSM-IV-TR)<sup>732</sup>, en la que se acuñaba la denominación de “retraso mental”, ha sido modificada en la actual clasificación DSM-5<sup>729</sup> por una categorización basada en el nivel de alteración del funcionamiento adaptativo. En nuestro estudio mencionamos el límite de un CI de 70 porque la antigua categoría “retraso mental leve” agrupaba el CI comprendido entre 50-55 y aproximadamente 70<sup>732</sup>. Sin embargo, esta categoría se correspondería hoy día con una “discapacidad intelectual leve”, que según DSM-5 implicaría los siguientes niveles de alteración en las áreas conceptual, social y práctica para niños en edad escolar:

- Área conceptual: dificultades en el aprendizaje de las habilidades académicas como la lectura, la escritura, la aritmética, el control del tiempo o del dinero, necesitando apoyo en una o más áreas para alcanzar las expectativas relacionadas con la edad<sup>729</sup>.
- Área social: inmadurez en las interacciones sociales, tanto en la comunicación y el lenguaje, como en la comprensión válida de las claves de interacción social con iguales y en la regulación emocional y de la conducta propia. Pueden correr el riesgo de ser manipulados por otras personas<sup>729</sup>.
- Área práctica: necesidad de apoyo en las tareas complejas de la vida diaria en comparación con sus coetáneos (organización de los deberes, tareas escolares)<sup>729</sup>.

Como podemos comprobar, los niños con discapacidad intelectual leve comparten una clínica similar a la extensión de los síntomas de los pacientes con TDAH en el funcionamiento cognitivo y social, de ahí la importancia de un correcto y preciso diagnóstico diferencial. En nuestro caso, ninguno de nuestros pacientes presentó un CI inferior a 70 ni cumplió de forma completa los criterios para una discapacidad intelectual leve.



### 7.3.2. Evaluación de los síntomas del TDAH: cuestionario NICHQ Vanderbilt.

En relación a los cuestionarios de Vanderbilt (**Tablas 6.1 y 6.2**), observamos coincidencia en un 95% de los sujetos entre los datos aportados por los padres y los profesores en las subescalas de inatención e hiperactividad. Las coincidencias en relación a las subescalas de los síntomas oposicionistas-desafiantes/conductuales y de los síntomas emocionales fueron, respectivamente, de un 60% y un 20%.

En este sentido, diversos estudios recomiendan la combinación de escalas rellenas por los padres y los profesores para obtener una visión más completa del conjunto de síntomas y, secundariamente, un diagnóstico más aproximado<sup>1362</sup>. Mientras la información aportada por los padres proviene de las particularidades experimentadas en la relación personal con su hijo/a, los datos suministrados por los profesores parten de la evaluación llevada a cabo del alumno en relación a sus compañeros de igual edad<sup>1363</sup>. Los análisis de validez convergente (correlación de las mediciones de una misma característica llevadas a cabo a través de métodos distintos) demuestran altas correlaciones entre los resultados de la versión para padres y los de la versión para profesores<sup>1363, 1364</sup>.

Por otro lado, las puntuaciones iguales o superiores a 3 para las preguntas asociadas a OD/TC fueron más frecuentes entre los varones y en el subtipo inatento, y se asociaron a síntomas emocionales en un alto porcentaje, como podemos comprobar en la versión para padres del cuestionario (**Tabla 6.1**). En efecto, el TC y TOD comórbidos con el TDAH puede asociar en ocasiones síntomas de interiorización (ansiosos, depresivos), como documentan varios estudios<sup>1365,1366</sup>. Curiosamente, y a diferencia de lo que ocurrió en nuestra muestra, el subtipo que con más frecuencia presenta trastornos externalizantes (TC, TOD) es el combinado<sup>1367</sup>.

No obstante, al igual que mencionamos en el apartado anterior en relación a las puntuaciones de SCAS y CDI, no debemos sobreestimar los resultados obtenidos en los cuestionarios y escalas e interpretarlos como diagnósticos, sino considerarlos como “orientativos”. Su utilidad es la de llamar nuestra atención sobre determinados rasgos de conducta del paciente para correlacionarlos con la clínica y someterlos a reevaluación, pero no hemos de olvidar que cualquier diagnóstico, y en este caso el de un TC o un TOD, requiere el cumplimiento de unos determinados criterios diagnósticos durante un período mínimo de tiempo (6 meses en el caso del TC y el TOD, según establece la clasificación DSM-5<sup>729</sup>). Además, estos rasgos evolucionaron satisfactoriamente tras el tratamiento farmacológico, por lo que en este estudio a corto plazo no nos encontramos en disposición de confirmar la presencia de un TOD comórbido en nuestros pacientes.

### 7.3.3. Evaluación de las funciones ejecutivas: escala Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF).

En cuanto al cuestionario BRIEF en su versión para padres (**Tabla 6.3**), las puntuaciones T-score superiores a 65 fueron analizadas en nuestro estudio según sexo, edad y subtipo de TDAH.

En relación al género, nuestros resultados mostraron que los porcentajes de varones y mujeres con T-score superior a 65 obtenidos en la subescala de *inhibición* y en los índices *BRI* y *GEC* fueron similares. No ocurrió así para los porcentajes en *flexibilidad*, *control emocional* y *monitorización*, superiores en el sexo masculino, y para los obtenidos en *iniciativa*, *memoria de trabajo*, *organización de materiales*, *planificación* y el índice *MI*, claramente más elevados en el sexo femenino.

Respecto a la edad, los porcentajes de sujetos de 12 a 15 años con T-score superior a 65 fueron notablemente superiores sobre aquéllos entre 7 y 11 años para las subescalas de *inhibición*, *flexibilidad* e *iniciativa*, así como para los índices *MI* y *GEC*. Para el resto de

subescalas y para el índice *BRI* no observamos predominio de un subgrupo de edad sobre otro, excepto para el caso de las subescalas de *planificación y organización de materiales*, en las que los porcentajes fueron más elevados para los pacientes de edad comprendida entre 7 y 11 años. Nuestros resultados contrastan con investigaciones previas como la Maldonado-Belmonte<sup>1270</sup>, quien en su tesis doctoral realiza un análisis por edad y sexo de los resultados obtenidos en cada subescala e índice del cuestionario BRIEF, aplicado en una población pediátrica general de 2016 sujetos. Esta autora afirma que los resultados se ven afectados por el sexo y la edad, sin interacción entre ambas variables, para las subescalas de *inhibición, iniciativa, memoria de trabajo y monitorización*, así como para los índices *MI* y *GEC*. Las mayores puntuaciones (y, por tanto, mayores alteraciones) se producen entre los varones y entre los sujetos entre 5 y 11,5 años de edad. El índice *BRI* ofrece, según esta autora, peores puntuaciones a menor edad, sin influencia del sexo. Ahora bien, las diferencias encontradas con nuestro estudio pueden ser debidas a diferencias metodológicas, como el tamaño y tipo de muestra, ya que la población descrita por esta autora para los análisis por edad y género no se trató de una población clínica. Así como hay estudios que refieren diferencias según sexo en los perfiles de alteración de las funciones ejecutivas en pacientes con TDAH<sup>1368,1369</sup>, la mayoría de ellos no aprecian diferencias significativas<sup>1370,1371</sup>. Un estudio en población clínica entre 8 y 17 años<sup>1372</sup> revela que los varones obtienen peores representaciones en la subescala de *flexibilidad* y, por su parte, las mujeres logran peores resultados en las de *inhibición y memoria de trabajo*, lo que sí estaría más en línea con los porcentajes de nuestra muestra. Parece que las puntuaciones de los pacientes con TDAH parecen ser peores que las de sus controles sanos a edades por debajo de los 12 años, mientras que por encima de este límite las alteraciones de las funciones ejecutivas no están tan señaladas<sup>1373</sup>, dato que no observamos reflejado en los resultados de distribución por edad de nuestro trabajo.

Analizando los resultados por subtipos, observamos un predominio claro del porcentaje de pacientes con T-score superior a 65 del subtipo combinado de TDAH frente al inatento para las subescalas de *inhibición, flexibilidad y control emocional*, así como para los índices *BRI* y *GEC*. Para el resto de subescalas, los porcentajes en uno y otro subtipo fueron similares, aunque para el índice *MI* el porcentaje del subtipo inatento ganó mayor representación. Estos hallazgos concuerdan con lo mencionado anteriormente en el capítulo de metodología, acerca de unas mayores puntuaciones en los índices *BRI* y *GEC* para el subtipo combinado. En efecto, el índice *BRI*, gracias a la puntuación clave de la subescala de *inhibición*<sup>94</sup>, permitiría la distinción entre subtipos de TDAH<sup>1374</sup>, lo que obedecería a diferentes correlatos neuropsicológicos entre uno y otro<sup>1375-1378</sup>.

En definitiva, los resultados obtenidos con nuestra muestra para el cuestionario BRIEF en su versión para padres, coinciden completamente con lo descrito en la literatura acerca de la diferenciación entre subtipos, y parcialmente con lo analizado por estudios previos acerca de las diferencias entre ambos sexos.

#### **7.3.4. Evaluación de la atención: Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV).**

Para finalizar este apartado, analizaremos los resultados de la escala más representativa de nuestro estudio, como es la escala atencional EMAV.

En primer lugar, podemos observar que el G-AT mostró una CA media baja ( $32,04 \pm 32,0$ ) con un déficit de AS ( $12,59 \pm 18,57$ ) (**Tabla 6.5**). Al mes de recibir tratamiento con MTF y ácidos grasos  $\omega$ -3, además de melatonina (G-DT), se apreció un aumento significativo de la CA (en torno a la “normalidad” estadística) ( $p < 0,026$ ) (**Tabla 6.9**). La AS también aumentó, aunque ligeramente, en el G-DT. Estas modificaciones fueron debidas al aumento en el número de aciertos y a la disminución en la cifra de omisiones y, especialmente, de errores. A continuación, si nos fijamos en la distribución de pacientes según percentiles de atención, observamos que el porcentaje de pacientes con déficit de ambos índices (CA y AS  $p \leq 20$ ), que

representaba casi la mitad de la muestra de pacientes del G-AT (**Tabla 6.6**), disminuyó aproximadamente un 30% al mes de introducir tratamiento (**Tabla 6.7**). Por su parte, el porcentaje de sujetos con CA normal (próximo o mayor al p50) y déficit de AS ( $p \leq 20$ ) aumentó casi el doble en el grupo de pacientes después de tratamiento. También incrementó hasta casi 2 veces más el número de sujetos incluidos en las categorías de nivel normal de AS y déficit de CA, y valores normales de CA con percentiles bajos de AS (p25-40) (**Tabla 6.7**). En definitiva, al mes de recibir tratamiento con MTF y ácidos grasos DHA/EPA se observó una tendencia hacia el incremento general de las puntuaciones de AS y, especialmente, de CA. Es más, se registraron pacientes (un 4%) con percentiles próximos o superiores a 50 para ambos índices en el G-DT.

En segundo lugar, los pacientes del G-R, en tratamiento exclusivo con MTF, mostraron un número medio de aciertos significativamente superior al G-AT ( $p < 0,001$ ) y un número medio de omisiones significativamente más elevado que en el G-DT ( $p < 0,032$ ). El número medio de errores cometidos fue también superior en el G-R en comparación con los grupos G-AT y G-DT (**Tabla 6.5**). Estos cambios se tradujeron en la existencia de escasas diferencias para los percentiles de CA y AS del G-R en comparación con el G-AT (**Tabla 6.10**). Aunque el CA medio de los pacientes del G-R fue aproximadamente un 20% menor en relación al del G-DT, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos valores (**Tabla 6.11**). En relación a la distribución porcentual de los pacientes según perfiles atencionales, el porcentaje de aquellos con déficit de CA y AS ( $p \leq 20$ ) disminuyó en un 25% en relación al G-AT (**Tabla 6.8**). Sin embargo, fue a expensas de un aumento de los porcentajes de pacientes con valores bajos (p25-40) de CA y/o AS, sin aumento en el número de sujetos con percentiles normales (próximo o mayores a p50) de, al menos, uno de los índices (**Tabla 6.8**). En resumen, en nuestro estudio observamos un incremento estadísticamente significativo en el número de aciertos en los pacientes tratados con MTF (G-R) en comparación con aquellos pacientes con TDAH sin tratamiento (G-AT). Si comparamos los pacientes del G-DT y del G-R, cuya diferencia principal fue la suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3 en el primero de estos dos grupos, observamos un número de omisiones significativamente menor a favor del mismo.

En estudios de RMNf<sup>1379</sup>, el MTF decrece especialmente el número de errores de omisión en pacientes TDAH en comparación con placebo. La explicación es debida a un incremento de la actividad cerebral en regiones infraestimuladas en pacientes TDAH respecto a controles, como el cerebelo, el precúneo, el giro cingulado posterior y las áreas parietal, frontal inferior y premotora derecha. Además, el MTF parece ejercer, como acción principal, una restauración del déficit de las conexiones interregionales a nivel fronto-estriatal, fronto-cerebelar y cerebelo-estriatal<sup>1379</sup>. Estas acciones del psicoestimulante son corroboradas por otros autores<sup>1380</sup>.

Como ya hemos comentado previamente, los ácidos grasos  $\omega$ -3, por su parte, desempeñan un importante papel en el desarrollo neuronal y en el establecimiento de las interconexiones sinápticas<sup>1381</sup>. El DHA constituye el lípido de mayor concentración en el cerebro humano, e incrementa desde la etapa fetal hasta alcanzar unos niveles del 22% a la edad de 16 años, algo que no ocurre con los niveles de ALA y EPA, que permanecen sin cambios a lo largo del desarrollo y suponen, respectivamente, un 0,30 y un 0,50% de los ácidos grasos de las membranas celulares<sup>1382</sup>. En el periodo postnatal temprano, se ha comprobado que una ingesta insuficiente de DHA se asocia con posterior afectación de las funciones motora y visual, de las acciones de procesamiento mental y del CI a las edades de 4 y 7 años<sup>48-53</sup>. Durante la adolescencia, unos bajos niveles de DHA en sujetos sanos se relacionan con alteraciones en las conexiones corticales reguladoras de la atención<sup>1383</sup>. En el caso de pacientes con TDAH, Vaisman et al.<sup>1384</sup> observa que la suplementación con DHA y EPA incrementa la atención sostenida, mientras que el ensayo doble ciego controlado por placebo llevado a cabo por

Widenhorn-Müller et al.<sup>888</sup> revela una mejora significativa en la memoria de trabajo de niños con TDAH. El estudio de Dashti et al.<sup>1385</sup>, que compara  $\omega$ -3 frente a MTF, observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en efectividad clínica entre ambos cuando son comparados con placebo.

Volviendo a nuestra muestra, los resultados obtenidos en ella, los efectos sobre la atención ejercidos por el psicoestimulante y las esenciales propiedades de los ácidos grasos  $\omega$ -3 (concretamente, del DHA) sobre el neurodesarrollo en niños y adolescentes, nos inducen a pensar que los efectos del MTF y de los ácidos grasos DHA/EPA son sumatorios y que la combinación de uno y otro podrían potenciar los resultados beneficiosos sobre el perfil atencional. Sin embargo, investigaciones como la de Barragán et al.<sup>898</sup>, que en su caso utiliza una combinación de DHA/EPA con un  $\omega$ -6, el ácido gamma-linolénico (GLA), no refieren una superioridad estadísticamente significativa en efectividad entre la combinación de MTF+ $\omega$ -3/6 y el tratamiento exclusivo con psicoestimulante.

En el caso de nuestro estudio, no nos fue posible cuantificar el efecto “real” o relativo ejercido en los niveles atencionales por el suplemento con ácidos grasos  $\omega$ -3 en comparación con aquellos pacientes que recibieron únicamente MTF, ya que no disponemos de los índices atencionales de los pacientes del G-R antes de comenzar tratamiento con el fármaco psicoestimulante.

No obstante, la mejora en los perfiles atencionales antes y al mes después de comenzar la combinación de tratamiento con MTF y DHA/EPA quedó patente en nuestro estudio, y aunque se trate de una medición realizada en un momento concreto a través de una escala, se correspondió con una evolución clínicamente satisfactoria, referida por el clínico y por las familias de nuestra muestra.

#### **7.4. Consideraciones metabólicas de nuestra muestra de pacientes con TDAH: perfil antropométrico, impedanciométrico y lipídico.**

Creemos conveniente considerar en conjunto los datos antropométricos, de composición corporal y el perfil analítico básico (bioquímico y hematológico) de nuestra muestra para un enfoque metabólico de los posibles cambios experimentados tras la administración de MTF y, en especial, tras la suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3.

En relación a las variables somatométricas de primer orden, no apreciamos cambios estadísticamente significativos en los valores medios de peso, talla e IMC entre los pacientes antes (G-AT) y al mes de iniciar tratamiento con MTF, melatonina y ácidos grasos DHA/EPA (G-DT) (**Tabla 6.13**). Tampoco fueron significativas las diferencias observadas entre los pacientes tratados que fueron suplementados con ácidos grasos  $\omega$ -3 (G-DT) y los que no recibieron dicha suplementación (G-R) (**Tabla 6.15**), así como tampoco entre éstos últimos (G-R) y el grupo de pacientes antes de tratamiento (G-AT) (**Tabla 6.14**). Los porcentajes de pacientes con un percentil superior a 95 para el IMC se redujeron sólo un 3%, aproximadamente, en los grupos tratados con el fármaco psicoestimulante (G-DT y G-R) en comparación con el grupo con TDAH antes de recibir tratamiento (G-AT).

Los percentiles medios de tensión arterial, en todos los casos inferiores al percentil 90 para el sexo y la edad (pre-hipertensión<sup>1262</sup>), fueron discretamente más elevados en los pacientes del grupo G-R, aunque sin alcanzar la significación estadística (**Tablas 6.14 y 6.15**). Las cifras de frecuencia cardíaca (lpm), compatibles con la normalidad para la edad, tampoco experimentaron cambios significativos en las comparaciones entre grupos (**Tablas 6.13, 6.14 y 6.15**).

En cuanto al análisis de los compartimentos corporales por impedancia bioeléctrica, se apreció una leve disminución, aunque no significativa, del percentil medio de masa grasa en los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico (G-DT y G-R), más acentuada en aquéllos a los que se administró el suplemento DHA/EPA (G-DT) (**Tablas 6.17, 6.18 y 6.19**). Fue

interesante observar un aumento del percentil medio de masa magra en el grupo tratado exclusivamente con MTF (G-R), paralelo a un incremento estadísticamente significativo del valor medio de agua corporal total en este grupo en comparación con los grupos G-AT y G-DT (**Tablas 6.18 y 6.19**). No disponemos de la medición de los compartimentos corporales del G-R antes de iniciar tratamiento con MTF, aunque este hallazgo pone de relieve la relación directa entre las cifras de masa magra y las de agua corporal total. Como ya hemos comentado, la impedancia mide la oposición o impedancia al flujo de la corriente a través de los tejidos corporales, que es baja en el tejido magro, donde se encuentran los líquidos intracelulares y los electrolitos, y alta en el tejido graso, por lo que es proporcional al agua corporal total<sup>1266-1268</sup>. La estimación de la masa magra a partir del agua corporal total considera que ésta es una fracción constante de la masa magra, aproximadamente del 73%<sup>1386</sup>. El hallazgo de percentiles más elevados de masa magra y mayores cifras de agua corporal total en el G-R pudo estar en relación con una edad media más elevada en estos pacientes ( $12 \pm 2$  años) en relación a la media de edad de los otros 2 grupos ( $10 \pm 2$  años).

Las cifras medias de los parámetros bioquímicos y hematológicos generales fueron similares entre el grupo con TDAH antes de recibir tratamiento (G-AT), y al mes de recibir la combinación de MTF, melatonina y DHA/EPA (G-DT) (**Tabla 6.21**). En relación al perfil lipídico, el porcentaje de pacientes con cifras límite de colesterol total (y/o colesterol-LDL, con o sin hipertrigliceridemia) descendió casi a la mitad en el G-DT en relación al G-AT. De forma global, los valores medios de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos fueron más bajos en los grupos tratados (G-R, G-DT), y al contrario ocurrió con la fracción lipoproteica de alta densidad del colesterol (colesterol-HDL), aunque en ningún caso estas diferencias alcanzaron la significación estadística (**Tablas 6.22 y 6.23**). El perfil férrico y las cifras medias de serie roja fueron compatibles con los valores normales según la edad en los 3 grupos de estudio (**Tablas 6.20 y 6.24**). Reclamó nuestra atención unas cifras medias de creatinina significativamente más elevadas en el G-R en relación a los grupos G-AT y G-DT (**Tablas 6.22 y 6.23**), así como un valor medio de hemoglobina significativamente mayor en el G-R en comparación con el G-AT (**Tabla 6.26**), y unas cifras medias de volumen corpuscular medio significativamente más bajas en el G-DT en relación al G-R (**Tabla 6.27**). Puesto que en todos los pacientes los valores fueron compatibles con la normalidad según edad y sexo, consideramos que estas diferencias, al igual que en el caso de los compartimentos corporales, pudieron ser debidas a una edad media superior de los pacientes del grupo con TDAH en revisión (G-R).

En relación a *trastornos metabólicos asociados al TDAH*, múltiples estudios relacionan el TDAH con obesidad<sup>1387-1397</sup>, de los cuales algunos plantean la posibilidad de que esta asociación sea debida a la implicación de un gen concreto, el gen FTO (*fat mass and obesity gene*)<sup>1395</sup>. En nuestro estudio, el porcentaje de sujetos obesos según el IMC fue de casi el 20% en el grupo de pacientes antes de iniciar tratamiento (G-AT). Por supuesto, convendría perfilar factores causantes de dicha obesidad a través del conocimiento de los hábitos alimentarios y de actividad física.

Respecto a los *efectos metabólicos del MTF*, es de esperar que la disminución del apetito producida por el psicoestimulante, especialmente en el almuerzo, tenga su reflejo en el peso, IMC e incluso la talla del paciente<sup>109,736,813,814,823,1398</sup>, como hemos descrito en la introducción. En nuestro caso no observamos cambios significativos, aunque también pudo ser debido a que la revisión realizada al mes sea demasiado precoz. No obstante, un estudio realizado sobre población adolescente con TDAH, con un tamaño de muestra similar al nuestro, aunque de mayor edad promedio, no observa cambios en el IMC antes y a los tres meses de iniciar tratamiento con MTF<sup>1399</sup>. Los efectos cardiovasculares negativos del psicoestimulante establecidos por la literatura (sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca)<sup>1400,1401</sup>, no fueron observados en nuestros pacientes, lo cual podría estar en relación con estudios que afirman no

encontrar cambios significativos en la función cardiovascular<sup>1402</sup>, o con autores que los describen como transitorios, dosis-dependientes y fácilmente solucionables con ajustes de dosis en pacientes pediátricos<sup>1403</sup>. En cuanto al perfil lipídico, las cifras de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos tendieron a disminuir al mes de iniciar tratamiento con el fármaco psicoestimulante, aunque no de forma significativa. La variación fue más señalada para el porcentaje de pacientes con cifras límite de colesterol total, que disminuyó casi a la mitad en el G-DT. Aunque los efectos del MTF sobre el colesterol intracelular del tejido cerebral son bien conocidos<sup>1404</sup>, el estudio de Charach et al. es el primero en investigar los cambios producidos por el fármaco sobre el perfil lipídico. Sobre una muestra de 44 pacientes adolescentes con TDAH, estos autores revelan que las cifras de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos disminuyen de forma significativa a los 3 meses de iniciar tratamiento con MTF, sin diferencias entre sexos, atribuyéndole un efecto protector ante la aterosclerosis<sup>1399</sup>. Por tanto, podría ser que un seguimiento a más largo plazo de nuestra muestra revelase los efectos hipocolesterolemiantes e hipotrigliceridemiantes del fármaco. Por otra parte, el MTF no parece ejercer cambios clínicos significativos sobre los valores hematológicos, por lo que no es necesaria la monitorización hematológica periódica durante el seguimiento, según revelan estudios de seguimiento a largo plazo realizados en niños y adolescentes<sup>1405,1406</sup>.

Por otro lado, hemos de considerar las *influencias metabólicas de la suplementación con DHA/EPA*. Aunque no están totalmente establecidas, un estudio multicéntrico realizado en una población danesa en edad escolar sana, investiga en sucesivas fases, las asociaciones entre los niveles de DHA y EPA en sangre con los marcadores pediátricos del síndrome metabólico, entre ellos la frecuencia cardíaca, el perfil lipídico y la tensión arterial. Los autores encuentran que, al contrario de lo que ocurre en adultos<sup>1407</sup> y de lo reportado por otros estudios que emplean  $\omega$ -3 procedente del aceite de pescado<sup>1408,1409</sup>, el nivel de EPA en sangre se asocia con un incremento medio de 2,7 mm Hg en la tensión arterial sistólica, y tanto las concentraciones de DHA como de EPA en sangre se relacionan negativamente con la frecuencia cardíaca<sup>1410</sup>. También muestran que el nivel de EPA se correlaciona positivamente con los niveles de colesterol total, colesterol-LDL y colesterol-HDL, y negativamente con las concentraciones de triglicéridos, hallazgos reportados también por estudios previos<sup>1409</sup>. Por su parte, las concentraciones de DHA se relacionan negativamente con el índice de insulinoresistencia HOMA<sup>1410</sup>. Por tanto, estos autores describen, en general, unos efectos metabólicos positivos por parte de los ácidos grasos  $\omega$ -3 DHA y EPA, si bien distinguen perfiles diferentes para uno y otro: mientras el EPA se correlaciona con el perfil lipídico y la tensión arterial, el DHA lo hace con los niveles de insulina y los valores del índice HOMA, aunque aún no está esclarecido si es debido a distintos mecanismos de acción moleculares. El efecto de los ácidos grasos  $\omega$ -3 sobre el perfil lipídico parece ser debido a la modulación de factores de transcripción que controlan el ensamblaje y oxidación de los triglicéridos a nivel hepático, regulados por el receptor X retinoide- $\alpha$  del hígado<sup>1411</sup>. Otro reciente estudio comprueba una mejora en el perfil lipídico, una disminución en los niveles de glucemia y una reducción en las cifras de frecuencia cardíaca al mes de suplementar con ácidos grasos  $\omega$ -3 en una población de 39 niños con sobrepeso en edad escolar<sup>1412</sup>. Los resultados obtenidos en nuestros pacientes se correlacionaron parcialmente con estas evidencias, ya que si bien el colesterol-HDL tendió a aumentar en el G-DT y los niveles de triglicéridos a disminuir, también en nuestra muestra los niveles de colesterol total y LDL parecieron experimentar igual tendencia decreciente. En cuanto a la tensión arterial media, no observamos un aumento al suplementar con ácidos grasos  $\omega$ -3.

La consideración global de los cambios experimentados en el perfil lipídico, antropométrico, y en los valores medios de tensión arterial y frecuencia cardíaca de la muestra de pacientes con TDAH al mes de iniciar tratamiento con MTF y ácidos grasos  $\omega$ -3 (G-DT) fue positiva, aunque no logramos alcanzar la significación estadística. Ahora bien, hasta qué punto los cambios son debidos a los efectos del MTF o de los ácidos grasos DHA/EPA, y/o al efecto

combinado de ambos, es difícil de establecer. Los pacientes del G-R no presentaron unos parámetros analíticos, antropométricos ni unos valores medios de tensión arterial y frecuencia cardíaca muy distantes de los restantes grupos, aunque no dispusimos de estos mismos datos antes de que iniciasen tratamiento con el fármaco psicoestimulante.

Para concluir, mencionaremos que la combinación terapéutica de MTF y DHA/EPA no alteró negativamente los parámetros metabólicos en nuestros pacientes e incluso tendió a mejorarlos. Se requiere, por tanto, de un seguimiento a más largo plazo con el fin de obtener evidencias más sólidas en este contexto. Probablemente, cuando este proyecto se termine, podremos ofrecer más luz a este problema.

## **7.5. Consideraciones sobre el sueño y papel ejercido por la melatonina en nuestro estudio.**

### **7.5.1. Actigrafía como herramienta diagnóstica para los trastornos del sueño en pacientes con TDAH.**

Aunque la tipificación diagnóstica de los trastornos del sueño de nuestra muestra se realizará en un seguimiento posterior durante la tercera fase del proyecto, consideramos que nuestro estudio, al igual que el perteneciente a la primera fase, viene a reforzar las evidencias existentes hasta la fecha acerca de la utilidad diagnóstica de la actigrafía para los trastornos del sueño en edad pediátrica, en particular en poblaciones pediátricas especiales como es nuestro caso (pacientes con TDAH).

Como podemos comprobar en nuestro estudio, la actigrafía, de acuerdo a lo afirmado por estudios previos<sup>18</sup>, fue capaz de proporcionarnos patrones de sueño de las distintas muestras estudiadas de pacientes (G-C, G-TS, G-AT, G-DT y G-R) y, de esta forma, permitimos detectar diferencias entre los mismos. Los datos actigráficos individuales nos sirvieron, además, para identificar aquellos pacientes con valores alterados en relación a la media muestral, y que tuvimos la oportunidad de correlacionar con la información aportada por el diario y cuestionario de sueño y, en el caso del estudio de la primera fase, con el perfil de producción y secreción de melatonina. Las dificultades en el sueño identificadas por la actigrafía serán posteriormente confirmadas, como es de esperar, con una prueba diagnóstica definitiva (*gold standard*) como es la polisomnografía<sup>1112</sup>, en los casos en los que esta prueba esté indicada. Frente a ésta última, la actigrafía dispone de la ventaja de proporcionarnos registros ambulatorios no invasivos del sueño, particularidad especialmente interesante cuando pretendemos estudiar poblaciones infantiles.

En nuestra investigación determinamos los valores de hasta 28 variables actigráficas. Prestamos especial atención a aquellas íntimamente relacionadas con la calidad y arquitectura del sueño, como la *eficiencia de sueño*, la *latencia de sueño*, el *número de episodios de sueño*, los *minutos de movilidad*, los *episodios de inmovilidad* y el *índice de fragmentación*. Aunque calculamos el número de despertares en cada paciente, éstos no fueron decisivos para valorar la calidad del sueño dada la moderada capacidad del actígrafo para la detección de despertares nocturnos, como apuntan cifras de especificidad en comparación con PSG reportadas por los estudios de Insana<sup>1119</sup>, Sitnick<sup>1120</sup> y de Souza et al<sup>1121</sup>. Es más, el criterio actigráfico de “despertar” ha variado con el desarrollo de nuevas versiones de software, considerándose actualmente compatible con la normalidad una cifra de despertares variable entre 15 y 40<sup>1289</sup>. Es por ello que el parámetro *despertar* no fue incluido en las comparaciones con el G-C de la primera fase del proyecto, ya que entonces los datos fueron obtenidos con la versión antigua del programa informático que interpreta los datos y define las variables obtenidas con la actigrafía.

En relación a la información aportada por el diario de sueño, en el G-AT los padres de casi una quinta parte de los sujetos refirieron tiempos de latencia entre 15 y 30 minutos, cuando el tiempo de latencia suele rondar los 15 minutos en niños en edad escolar<sup>1008</sup>. Los datos de

despertares nocturnos no fueron tan representativos, ya que aunque fueron referidos por una tercera parte de estos pacientes, en niños de esta edad pueden existir de forma fisiológica hasta 3-4 despertares por noche de más de 1 minuto de duración, sin que ello suponga la existencia de patología<sup>1008</sup>. El tiempo total de sueño referido tuvo una duración entre 7 y 9 horas, considerado como normal para este grupo de edad<sup>1016</sup>. En el caso de una paciente, la madre refirió la presencia de somnolencia, considerada como una variante de la normalidad según la clasificación actual de la ICSD-3<sup>1015</sup>. Por tanto, considerando los hábitos de sueño normales a esta edad (escolar-preadolescencia), podemos afirmar la existencia de un porcentaje no desestimable de pacientes con latencia de sueño más prolongada de lo habitual en nuestro grupo de 27 pacientes G-AT, según los datos del diario de sueño. Este hallazgo, asociado a la resistencia a irse a dormir manifestada frecuentemente por los pacientes con TDAH<sup>1037,1038</sup>, coincide con la información suministrada por las agendas de sueño en pacientes TDAH de otros autores<sup>1413</sup> y se pone de manifiesto en las comparaciones actigráficas entre el G-C (primera fase del proyecto) y el G-AT (segunda fase) (**Tabla 6.39**). En cuanto al G-R, el dato más representativo aportado por el diario de sueño fue el porcentaje de pacientes que refirieron tiempos de latencia prolongados entre 15 y 30 minutos, casi 3 veces mayor en relación al G-AT, hallazgo que también se pone de manifiesto en las comparaciones actigráficas entre ambos grupos (**Figura 6.4**). Siendo exhaustivos en nuestras reflexiones, podemos considerar la existencia de 3 factores que hayan contribuido a estas diferencias: en primer lugar, la edad promedio del G-R fue mayor, ya que la mayor parte se trataba de adolescentes, y ya describimos en su momento los cambios fisiológicos sobre el sueño propios de esa etapa (*síndrome de retraso de fase*<sup>1008</sup>); en segundo lugar, las comorbilidades presentadas en este grupo, como el TEA y la enuresis, pueden comportar “per se” problemas de sueño o empeorar los ya existentes; y por último, sin lugar a dudas, la administración de medicación psicoestimulante de liberación prolongada como la diferencia principal entre los grupos de pacientes G-AT y G-R.

Los resultados obtenidos en el cuestionario de sueño PSQ de Chervin fueron menos orientativos y se correlacionaron en menor medida con los datos actigráficos. En este punto, volvemos a incidir sobre la importancia de considerar los diversos test y cuestionarios como herramientas “orientativas” en el diagnóstico, a correlacionar con la clínica presentada, además de que el PSQ está enfocado especialmente a la detección de trastornos respiratorios relacionados con el sueño (SAHS) en lugar de actuar únicamente como un cuestionario de cribado general de sueño.

En resumen, estamos en posición de afirmar que la información actigráfica en nuestro estudio se correlacionó adecuadamente con los registros del diario de sueño, en un 70% de los pacientes en el G-AT y en hasta un 100% en el G-R. Como ya describen otros autores<sup>1131,1132</sup>, la actigrafía sobreestimó el tiempo en cama.

Además de correlacionarse adecuadamente con información parcialmente subjetiva como la proporcionada por el diario de sueño, las mediciones actigráficas se relacionaron directamente con datos objetivos como los ofrecidos por las determinaciones del perfil de excreción de 6s-aMT en orina y de secreción de melatonina plasmática analizadas en la primera fase del proyecto. Las diferencias entre los patrones de sueño de los grupos G-C y G-TS quedaron claramente reflejadas en los análisis actigráficos, así como la mejoría de las características de sueño que siguió a la normalización de la producción de melatonina y regularización circadiana de su secreción tras el ensayo terapéutico con esta indolamina.

En definitiva, nuestro trabajo pone de relieve, entre otros aspectos, el rol sustancial desempeñado por la actigrafía en la medicina del sueño en general, y en los trastornos del sueño pediátricos en particular. Su fiabilidad y comodidad de uso hacen de ella el registro objetivo indispensable para contrastar las informaciones y quejas referidas por los padres en los diarios y cuestionarios de sueño, además de funcionar como herramienta diagnóstica inicial o “screening”



para la detección de trastornos del sueño en todo paciente remitido a consulta con sospecha de TDAH.

### ***7.5.2. Dificultades de sueño en pacientes con TDAH: papel de la melatonina e influencia de la medicación psicoestimulante.***

El estudio de la primera fase de nuestro proyecto (G-C y G-TS) logró poner de manifiesto la influencia ejercida por la melatonina sobre los ritmos sueño-vigilia y sus posibilidades terapéuticas en los niños con trastornos del sueño.

Actualmente, la inducción del sueño es la propiedad más aceptada de la melatonina. Además, su perfil de seguridad hace de ella una alternativa terapéutica especialmente interesante en el caso de pacientes pediátricos. Su acción es prácticamente la misma con dosis convencionales, altas o incluso tan pequeñas como 0,1-0,3 mg/día<sup>1414</sup>. Se ha descrito, incluso, que una dosis de 0,5 mg ingerida durante meses por un paciente con desajuste del ritmo circadiano sueño-vigilia, es capaz de regularlo e inducir un ritmo de aproximadamente 24 horas<sup>1415</sup>. Creemos interesante mencionar, por el tiempo de administración empleado, un estudio doble ciego, controlado con placebo, en el que se administró, con una dosis de 5 mg de melatonina durante 1 mes, a un grupo de 40 niños entre 6 y 12 años con trastorno para la inducción del sueño de más de 1 año de duración. Sólo en el grupo tratado se observó un acortamiento significativo del tiempo transcurrido hasta apagar la luz, con acortamiento del tiempo de inicio del sueño (según los datos del diario de sueño y el registro actigráfico) e incremento del tiempo total de sueño. Se comprobó, además, un adelanto del momento horario de ocurrencia del pico de secreción de melatonina. Como efecto secundario se registró cefalea leve en sólo 2 pacientes, que cedió tras los primeros días del ensayo. Transcurridos 18 meses tras la finalización del estudio, 13 de los 38 pacientes en los que se realiza el seguimiento suspenden la medicación al normalizarse el patrón de sueño<sup>1416</sup>. Estos hallazgos han sido corroborados por metaanálisis<sup>15,1185,1186</sup> y ensayos clínicos posteriores realizados en niños y adolescentes con síndrome de retraso de fase e insomnio de conciliación crónico<sup>1187,1191</sup>. En esta línea, algunos trabajos concluyen que la melatonina sólo es útil en los trastornos del sueño de origen circadiano<sup>1417</sup>. Sin embargo, el estudio llevado a cabo durante la primera fase del proyecto mostró utilidad del tratamiento con melatonina en trastornos intrínsecos del sueño que cursaron con alteración del ritmo circadiano, escasa producción hormonal o desajuste de fase. Tras el ensayo con melatonina a dosis de 3 mg durante 3 meses, observamos un aumento de la producción de melatonina (y excreción de 6s-aMT en orina) y desplazamiento y adaptación de la acrofase al ciclo de luz/oscuridad, recuperándose la variación circadiana en su secreción.

Dentro de la población infantil, un importante grupo de candidatos al empleo de melatonina lo constituyen aquellos niños con trastornos del neurodesarrollo, como TEA<sup>1204</sup>, epilepsia<sup>1059</sup>, síndrome de Angelman<sup>1209</sup> o síndrome de Rett<sup>1210, 1211</sup>. Entre estos trastornos, sin duda, merece consideración especial el TDAH por su frecuente asociación con los trastornos del sueño, y es por ello que decidimos analizar esta relación en la segunda fase de nuestro proyecto.

La prevalencia de trastornos del sueño en pacientes con TDAH se encuentra entre el 35 y el 70%, variando en función del género, la edad, el subtipo de TDAH, el uso de medicación y la presencia de comorbilidad psiquiátrica<sup>1039,1041-1046</sup>. En nuestro grupo G-AT, el porcentaje de sujetos con valores actigráficos alterados en relación al resto fue del 33%. Las dificultades de sueño presentadas por los pacientes TDAH son variadas, y así como éstas pueden intensificar los síntomas nucleares de hiperactividad/impulsividad y déficit atencional, las manifestaciones y conductas propias de los pacientes con TDAH pueden dar lugar, a su vez, a insomnio, resistencia a irse a dormir o duración insuficiente del sueño<sup>1037,1038,1040</sup>. Por otro lado, al riesgo de padecer un trastorno del sueño que conlleva el TDAH en sí mismo, se suma el efecto desregulador del patrón de sueño ejercido por la medicación psicoestimulante, especialmente

aquellas formulaciones de liberación prolongada. Ambas situaciones, por tanto, fueron contempladas en nuestro estudio.

Las comparaciones de los valores medios actigráficos entre el G-C de niños sanos y el G-AT de niños con TDAH demostraron valores significativamente menores en el grupo TDAH para las variables de *tiempo en cama*, *tiempo asumido de sueño*, *tiempo real de sueño* y *eficiencia de sueño*, así como un *tiempo de latencia* significativamente más prolongado (**Tabla 6.39**). El insomnio de conciliación (indicado por tiempos de latencia prolongados) es, sin duda, el trastorno del sueño más común entre los pacientes con TDAH<sup>22</sup>. La fisiopatogenia de esta asociación no está completamente aclarada, aunque apunta directamente a los mecanismos de producción y excreción de melatonina<sup>1065</sup> y a alteraciones en la producción matutina de 5-HT<sup>23</sup>. Por un lado, las concentraciones séricas de 5-HT parecen estar descendidas durante la mañana en pacientes TDAH en comparación con controles sanos, con niveles semejantes durante la noche<sup>23</sup>. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de melatonina son similares entre niños sanos y niños con TDAH, y más elevadas durante la mañana<sup>24</sup>. Respecto a su producto de excreción en orina, la 6-sulfatoximelatonina (6s-aMT), sus niveles son significativamente más elevados en los pacientes con TDAH, tanto en las mediciones realizadas en horario nocturno<sup>23-25</sup>, como diurno y de 24 horas<sup>25</sup>. Estos hallazgos han inducido a pensar que las producciones diurnas y nocturnas de melatonina están realmente incrementadas en pacientes con TDAH, y que la causa de una acción deficiente de la misma sea un aumento de su catabolismo. La hipótesis de un incremento de la producción melatoninérgica estaría basada, por un lado, en una disminución de los niveles del neurotransmisor GABA, que actuaría como regulador de la secreción circadiana de melatonina<sup>26-28</sup>, y por otro, en una mayor secreción de melatonina de origen extrapineal durante el horario diurno<sup>29</sup>. No obstante, el estudio de Molina-Carballo et al.<sup>23</sup> muestra semejantes niveles plasmáticos de melatonina entre pacientes con TDAH y niños sanos, lo cual no sería acorde con incrementos en su producción. La cuestión acerca de las alteraciones en los mecanismos de producción, excreción y ajuste de fase de la secreción de melatonina en el TDAH no dispone aún de una respuesta clara, por lo que se requieren más investigaciones al respecto que permitan esclarecer los mecanismos subyacentes al origen de los trastornos del sueño en estos pacientes.

El G-R (pacientes con TDAH en tratamiento con MTF de liberación prolongada) mostró un *tiempo de latencia* significativamente más prolongado y una duración media de los *episodios de sueño* significativamente inferior cuando fue comparado con el registro actigráfico del G-AT (pacientes TDAH sin medicación) (**Tabla 6.40**). La medicación psicoestimulante es capaz de inducir problemas de sueño o agravar los trastornos del sueño ya existentes en pacientes con TDAH, ya que ocasionan dificultades para conciliar el sueño, despertares nocturnos, menor duración del tiempo real de sueño y dificultad para levantarse por la mañana<sup>1069</sup>. Entre nosotros, como han referido Cubero-Millán et al.<sup>24</sup>, el MTF de liberación prolongada induce reducción de las concentraciones séricas vespertinas de 5-HT y de los niveles diurnos de melatonina, mientras conduce a un aumento de su concentración nocturna con reducción de la excreción urinaria de 6s-aMT. Esta circunstancia parece indicar que la medicación psicoestimulante influye en el catabolismo de la melatonina induciendo una ruta alternativa para su metabolización.

### **7.5.3. Efectos terapéuticos de la melatonina sobre los problemas de sueño de pacientes con TDAH.**

En el apartado anterior hemos descrito los beneficios logrados con melatonina entre poblaciones pediátricas con trastornos del sueño. En el caso de niños con TDAH, los ensayos clínicos realizados revelan la capacidad de la melatonina para reducir significativamente la latencia de sueño y prolongar la duración total del mismo, a dosis entre 3 y 6 mg/noche<sup>30</sup>.

Administrada junto a MTF, es capaz de mejorar las perturbaciones que la medicación psicoestimulante puede inducir sobre el sueño<sup>31,32</sup>.

En efecto, las comparaciones de los valores medios actigráficos entre el G-R (sujetos TDAH en tratamiento con MTF de liberación prolongada) y el G-AT (sujetos TDAH en tratamiento con MTF de liberación prolongada y melatonina) revelaron una *latencia de sueño* significativamente más prolongada en el primer grupo, junto a un *tiempo medio real de sueño* y una duración media de los *episodios de sueño* significativamente menores (**Tabla 6.40**). La evidencia más visible aportada por nuestro estudio acerca del efecto atenuante ejercido por la melatonina sobre las alteraciones de sueño inducidas por el MTF, fue la comparación de los registros actigráficos entre los grupos G-AT/G-DT. Los valores medios de las variables actigráficas apenas variaron al mes de añadir melatonina al tratamiento psicoestimulante, salvo en el caso del *tiempo real de sueño*, que fue significativamente más alargado en el G-DT. El análisis comparativo actigráfico fue corroborado con la aplicación de un modelo de red neuronal, el cual, tras operar con 5 y 10 neuronas, demostró la semejanza entre los patrones de sueño de uno y otro grupo y la incapacidad para clasificarlos como categorías distintas.

En ninguno de nuestros 27 pacientes (G-DT) se reportaron efectos adversos graves a 1 mes de tratamiento con melatonina, siendo adecuadamente tolerada en todos los casos.

Otro beneficio que parece obtenerse de la combinación de melatonina y MTF es que la primera parece ejercer una acción neuroprotectora previniendo los efectos tóxicos que los psicoestimulantes pueden inducir sobre el metabolismo cerebral<sup>33,34</sup> al promover la producción de radicales libres e inducción de la transcripción de la NOS<sup>35,36</sup>. Ejemplos de ello son los continuos trabajos realizados por nuestro grupo de investigación acerca de los beneficios neuroprotectores y antioxidantes obtenidos con el empleo de melatonina en niños<sup>37-41</sup>.

No hay que olvidar que el G-DT fue suplementado con ácidos grasos  $\omega$ -3 (DHA/EPA) además de recibir melatonina y MTF. Aunque los estudios disponibles hasta la fecha son escasos, parece que los PUFAs  $\omega$ -3, y especialmente el DHA, podrían estar implicados en la secreción pineal de melatonina y en el mantenimiento de su variación circadiana, como se ha demostrado en estudios de experimentación animal<sup>1241,1242</sup>. Esto nos lleva a pensar que la suplementación con DHA/EPA pueda potenciar los efectos beneficiosos sobre el sueño ejercidos por la melatonina, especialmente si tenemos en cuenta los positivos resultados obtenidos en nuestro estudio para una dosis baja de melatonina (1 mg) y un corto tiempo de administración (1 mes).

Como conclusión, nuestro estudio pone en valor, por un lado, la utilidad diagnóstica de la actigrafía para la detección de trastornos del sueño dentro del proceso inicial de cribado e identificación de las comorbilidades más frecuentes en pacientes con TDAH. Por otro, refuerza las evidencias actualmente disponibles acerca de los beneficios terapéuticos logrados con la melatonina sobre el sueño de los pacientes con TDAH, lo que la convierte, junto a su adecuado perfil de tolerancia, en una alternativa terapéutica válida y segura para atenuar los problemas de sueño ya existentes o los de nueva aparición asociados al inicio de la medicación psicoestimulante. El seguimiento a largo plazo durante la tercera fase del proyecto, con modificaciones en la dosis de melatonina a emplear y el análisis de un número mayor de pacientes, proporcionará evidencias añadidas de su eficacia y seguridad.

#### **7.6. Consideraciones sobre el perfil de ácidos grasos en nuestra muestra de pacientes con TDAH.**

Los resultados obtenidos en el perfil de ácidos grasos invitan, sin duda, a una extensa reflexión acerca de sus modificaciones.

Los Grupos de Expertos reconocen que cada uno de los ácidos grasos individuales puede tener propiedades biológicas con efectos específicos sobre la salud<sup>47</sup>. De hecho, la

agrupación de los ácidos grasos en tres grupos amplios (SFAs, MUFAs y PUFAs) es una clasificación química, pero los componentes de cada grupo poseen acciones diferentes a nivel biológico<sup>44</sup>. Sin embargo, estos amplios grupos son utilizados como referente por la mayor parte de las evidencias epidemiológicas revisadas por los expertos, lo que dificulta su distinción individual y hace más complicadas, si cabe, nuestras reflexiones. Aunque ya ha sido comentado anteriormente, a modo de ejemplo y para orientarnos nuevamente sobre el tema, los PUFAs constituyen los aceites poliinsaturados más abundantes en nuestra dieta, e incluyen, sobre todo, el LA (C18:2 $\omega$ -6) y, en menor proporción, el ALA (C18:3 $\omega$ -3). En función de la ingesta de animales marinos, se incluye una cantidad variable y relativamente más baja de PUFAs de cadena larga tales como el AA, el EPA, el ácido docosapentanoico (DPA) y el DHA<sup>44</sup>. En definitiva, gran número de ácidos grasos diferentes con propiedades diversas tienen cabida en estas siglas generales.

Por otra parte, la administración de ácidos grasos  $\omega$ -3 a niños con TDAH es un aspecto de la nutrición y el tratamiento de estos pacientes que aún plantea importantes incógnitas a pesar de la extensa literatura existente<sup>42</sup> y de ser uno de los posibles tratamientos alternativos más estudiados para el TDAH<sup>43</sup>. Dos argumentos principales para apoyar los ácidos grasos  $\omega$ -3 como candidatos terapéuticos en el TDAH son reportados por la literatura: en primer lugar, los niveles de PUFAs  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 afectan a la fluidez de membrana, lo que se traduciría secundariamente en alteraciones de la neurotransmisión, la permeabilidad y la funcionalidad de las proteínas unidas a membrana<sup>42</sup>. Además, los ácidos grasos  $\omega$ -3, que tienen un gran impacto en el desarrollo cerebral<sup>1418-1421</sup> y están implicados en la neurotransmisión de DA y 5-HT, especialmente en el córtex frontal<sup>1422</sup>, parecen estar disminuidos en los pacientes TDAH respecto a controles<sup>874,875,1423,1424</sup>. En segundo lugar, el cociente  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 en la sangre y células del plasma presenta valores más bajos en los pacientes con TDAH. Una cantidad relativamente mayor de ácidos grasos  $\omega$ -6 podría incrementar la neuroinflamación. Puesto que la ingesta de PUFAs  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 entre pacientes TDAH y controles es similar, es probable que existan otras causas para este cambio en el cociente<sup>874,875,1423,1424</sup>, como un procesamiento de PUFAs menos efectivo en pacientes con TDAH<sup>1424</sup>.

En nuestro trabajo aportamos una fórmula en la que tenemos cierta experiencia por su adecuada tolerancia, dosis relativamente baja, y que consideramos “a priori” que podría ser útil para nuestros pacientes. Lógicamente, la valoración definitiva de sus posibles efectos beneficiosos será obtenida en un futuro, cuando el proyecto sea terminado y podamos evaluar la cohorte completa de pacientes reclutados tras un seguimiento de dos años, incluir un mayor número de sujetos y modificar la dosis en el seguimiento. Por todo ello, creemos que el interés de aportar estos datos preliminares radica precisamente en la posibilidad de disponer de una referencia inicial en relación a los efectos clínicos, la tolerancia y las modificaciones en las concentraciones de los distintos ácidos grasos<sup>44</sup>.

Expertos de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Authority*, EFSA) han establecido recomendaciones para estos nutrientes, indicando que, para niños entre 2 y 18 años, la ingesta ha de ser consistente con la que se realiza en adultos, es decir, 1-2 raciones de pescado graso a la semana o 250 mg de EPA+DHA/día<sup>45</sup>. Por su parte, la Agencia Francesa de Seguridad Alimentaria (*Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*, ANSES) recomienda un aporte de 125 mg/día de DHA y 250 mg/día de EPA+DHA en niños de más de 3 años, mientras que la ingesta recomendada en población adolescente y adulta es de 500 mg de EPA+DHA/día<sup>46</sup>.

Es fácil deducir que los aportes empleados en nuestro trabajo están en consonancia con las recomendaciones referidas (70 mg de EPA y 250 mg de DHA), aunque como comentaremos posteriormente, la proporción de los componentes debería ser distinta<sup>44</sup>.

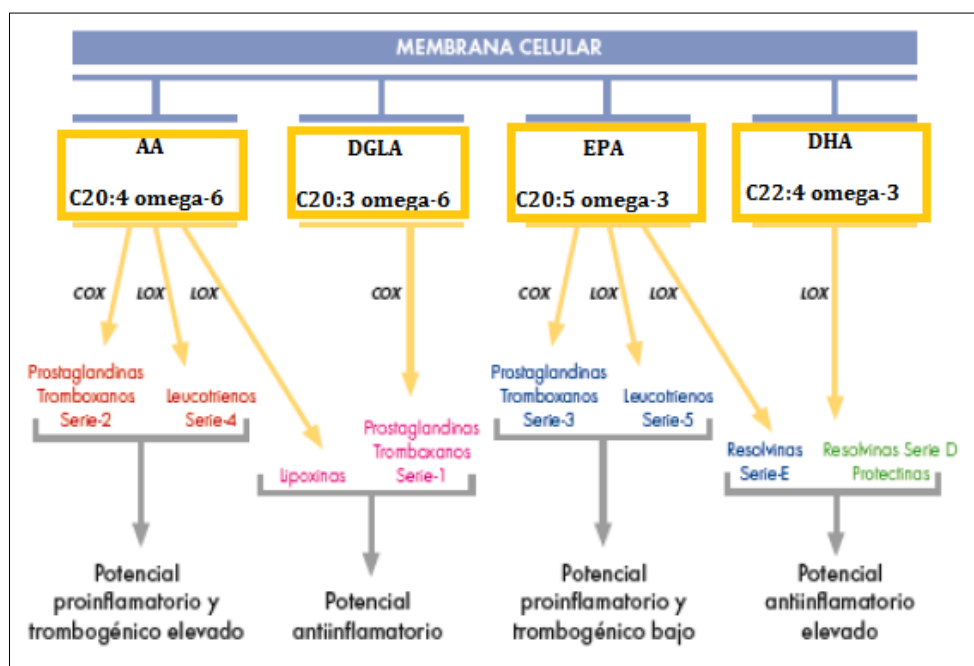
La situación real, sin embargo, dista mucho de las recomendaciones. En las dietas occidentales la ingesta de PUFAs  $\omega$ -6 es habitualmente elevada, mientras que la de  $\omega$ -3 suele

ser inadecuada<sup>1425</sup>. Un estudio reciente ha evaluado ingestas de ácidos grasos en niños y adolescentes de 5 países, poniendo de manifiesto que la ingesta media de EPA+DHA oscila entre 45 mg/día en Estados Unidos y 160 mg/día en países como Suecia<sup>1426</sup>, cifras claramente inferiores, por tanto, a las recomendadas por la EFSA<sup>45</sup>.

Actualmente, la proporción  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de la población occidental es de 12/1 o incluso mayor, alejándose de los valores 4/1 ó 2/1 recomendados por la FAO/OMS<sup>47</sup>. Un cociente  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 elevado puede alterar las propiedades de las membranas celulares e incrementar la producción de mediadores inflamatorios, ya que el AA es el precursor de los eicosanoides inflamatorios, tales como prostaglandinas y tromboxanos<sup>1427</sup>. En contraste, los ácidos grasos  $\omega$ -3 son antiinflamatorios<sup>1427</sup> (**Figura 7.1**). Por tanto, un alto cociente  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 aumentaría el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares<sup>1428,1429</sup> y promovería la neuroinflamación, favoreciendo la aparición de alteraciones neuropsicológicas padecidas por un número considerable de personas, como depresión, hiperactividad, falta de concentración, ansiedad, trastornos del sueño, etc., fundamentalmente relacionadas con el déficit de  $\omega$ -3<sup>522,1430-1433</sup>.

Por esta razón, gran número de autores y organismos internacionales recomiendan la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs)  $\omega$ -3 para garantizar un desarrollo cerebral correcto y una función cognitiva y visual óptimas. Muestra de ello son los estudios clínicos desarrollados en los últimos años, en los que se determinan los efectos de la suplementación con LC-PUFAs  $\omega$ -3 en la función cognitiva y el comportamiento en niños sanos<sup>48-55</sup>. Ahora bien, los resultados dependen en gran medida de la combinación de los LC-PUFAs utilizados y de la concentración de cada uno de los mismos<sup>56</sup>.

Se trata éste de un comentario esencial para la discusión de este trabajo, ya que avala las incógnitas anteriormente señaladas y plantea razonables dudas acerca de las siguientes cuestiones: ¿Cuáles son las dosis y combinaciones más apropiadas?, ¿Cómo se deberían modificar en función de la edad y características del desarrollo del niño?, ¿Qué modificaciones serán las más convenientes ante problemas clínicos concretos, como puede ser un TDAH?



**Figura 7.1.** Formación de eicosanoides y docosanoides a partir de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. *Identificación de las abreviaturas empleadas:* (AA=ácido araquidónico) (DGLA=ácido dihomogammalinoleico) (EPA=ácido eicosapentanoico) (DHA=ácido docosahexanoico) (COX=ciclooxigenasa) (LOX=lipooxigenasa).

En esta línea de razonamiento encontramos que estudios de suplementación con LC-PUFAs de la serie  $\omega$ -3 en niños sanos de 7 a 9 años, mediante la administración de la combinación de 80 mg de EPA y 190 mg de DHA durante 6 meses en comparación con placebo, demuestran la obtención de una mejor puntuación en las pruebas cognitivas efectuadas, entre las que se encuentran la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins, la prueba de lectura y la prueba de deletreo. El consumo de 400 ó 1200 mg de DHA/día durante 8 semanas por parte de escolares entre 8 y 10 años, favorece una mayor activación del córtex prefrontal durante las tareas de atención sostenida en comparación con placebo, según se identifica en imágenes de RMN<sup>55</sup>.

Mientras en niños sanos se reportan resultados positivos con diferentes pautas cuantitativas y cualitativas de ácidos grasos de la serie  $\omega$ -3<sup>54,55</sup>, en pacientes TDAH, en cambio, parece que la combinación de EPA, DHA ( $\omega$ -3) y/o ácido gamma-linolénico (GLA, de la serie  $\omega$ -6) en cantidades decrecientes es la más apropiada. A continuación destacamos los estudios más relevantes en este sentido (**Tabla 7.1**):

- Los equipos de Richardson, Sinn y Johnson estudian el efecto de la misma combinación de ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 (558 mg EPA + 174 mg DHA + 60 mg GLA/día) en niños y/o adolescentes con TDAH y obtienen resultados favorables en algunas de las áreas del trastorno: capacidad lectora, de expresión y de comportamiento<sup>886</sup>, capacidad de cambio y control de la atención<sup>1434</sup> y mejora significativa de los síntomas principales del TDAH (reducción de la puntuación en la escala de TDAH y en la escala de severidad CGI)<sup>57</sup>.

- Los estudios de Gustafsson y Huss de 2010 realizados en niños con TDAH o con síntomas relacionados muestran también resultados positivos con dosis distintas a las utilizadas por los grupos anteriores pero manteniendo proporciones equivalentes (EPA mayor que DHA y/o GLA). El primero demuestra mejoría de las puntuaciones en las subescalas de atención y cognitiva de la escala de puntuación de Connors para profesores (CTRS), preferentemente en los niños con síntomas más acusados de hiperactividad e impulsividad<sup>58</sup>. El segundo de ellos, por su parte, muestra resultados beneficiosos sobre los síntomas de falta de atención e impulsividad, así como una menor incidencia de problemas emocionales<sup>59</sup>.

- Manor et al. observan, en 2012, mejoras significativas en los niños con más síntomas de impulsividad/hiperactividad y frecuentes cambios de humor tras suplementación con dosis mayores de EPA que de DHA<sup>60</sup>.

- El primer metaanálisis enfocado hacia la determinación de la eficacia de la suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3 en niños con TDAH fue el de Bloch y Qawasmi en 2011<sup>61</sup>. Este metaanálisis agrupa 10 ensayos clínicos y un total de 669 participantes, demostrando un pequeño pero significativo efecto positivo tras la suplementación con  $\omega$ -3 en estos pacientes, que fue independiente del subtipo de TDAH. Estos autores concluyen que los resultados beneficiosos obtenidos se asocian particularmente a dosis más altas de EPA<sup>61</sup>.

- En una revisión sistemática de la Cochrane Library a inicios de 2012, se indica igualmente que la suplementación con  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 provoca una mejoría en los aspectos cognitivos y síntomas propios de los niños con TDAH<sup>871</sup>.

- En niños con TDAH refractarios al tratamiento con MTF, la utilización de LC-PUFAs de las series  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 (con cantidades superiores de EPA), en combinación con la terapia conductual, resulta ser segura y eficaz en la mejora del comportamiento y la capacidad de aprendizaje<sup>1435</sup>.

El DHA, más allá de la primera infancia, es sintetizado en una baja proporción a partir del EPA, y se obtiene principalmente de la alimentación. Por otro lado, el EPA puede ser sintetizado a partir del ALA, pero este ácido graso, como hemos comentado en apartados anteriores, únicamente se encuentra presente en cantidades apreciables en frutos secos, semillas y aceites procedentes de los mismos. Así pues, las únicas fuentes relevantes de DHA y EPA son el pescado o la utilización de suplementos ricos en estos compuestos<sup>1436,1437</sup>. El interés en

desarrollar complementos alimenticios que combinen ambos tipos de  $\omega$ -3 se debe a que sus efectos fisiológicos son parcialmente comunes y, en parte, complementarios. Debido a las diferencias entre la longitud de sus cadenas y su grado de insaturación (número de dobles enlaces), el DHA y el EPA no presentan exactamente las mismas funciones en el organismo: mientras el primero es el más abundante en el cerebro, donde representa el 95% de esta familia de lípidos<sup>1438</sup> y se relaciona especialmente con la modificación de la estructura y función de los lípidos de las membranas celulares<sup>1436</sup>, pudiendo modificar su permeabilidad, el segundo presenta una funcionalidad más marcada de tipo antiinflamatorio. Las diferencias en los efectos beneficiosos de ambos compuestos han sido ampliamente documentadas en diversas patologías de tipo crónico, como son la enfermedad cardiovascular, la resistencia a la insulina y la evolución de determinados tipos de cáncer, y lo mismo parece ocurrir en su influencia a nivel de los procesos cerebrales<sup>1439</sup>.

En el caso de los niños y adolescentes con TDAH o con síntomas sugerentes de este trastorno, se han encontrado resultados positivos en diferentes estudios llevados a cabo únicamente con DHA, con combinación de EPA y DHA con niveles superiores de EPA, o con combinación de EPA y DHA con niveles superiores de DHA (**Tabla 7.1**), por lo que ambos compuestos parecen tener un efecto positivo sobre dicha patología y sus síntomas asociados. En general, los mejores resultados se han obtenido en los estudios que utilizan niveles de EPA superiores a los de DHA.

En lo que respecta al GLA, su aplicación a nivel clínico se debe a su capacidad antiinflamatoria, ya que se considera que numerosas patologías, algunas de ellas de tipo cerebral como puede ser la enfermedad de Alzheimer, poseen un componente de tipo inflamatorio<sup>1440</sup>. Así pues, la inclusión de GLA en un complemento a base de LC-PUFAs de la serie  $\omega$ -3 tiene como finalidad complementar el efecto antiinflamatorio asociado a los mismos. Esta combinación resulta óptima, además, para evitar posibles efectos secundarios asociados a la suplementación con GLA durante largos periodos de tiempo, ya que en dichas circunstancias puede ocasionar un posible incremento indirecto en los niveles de AA y de los compuestos proinflamatorios y trombogénicos derivados del mismo. Por esta razón es recomendable que los suplementos de GLA se combinen con un LC-PUFA de la serie  $\omega$ -3, especialmente EPA<sup>1441,1442</sup>.

Una reciente revisión crítica acerca de los efectos de los ácidos grasos  $\omega$ -3 en el TDAH<sup>42</sup>, revela que en la diversidad de resultados de los diferentes estudios centrados en esta temática hay que tener en consideración, además de la combinación de ácidos grasos utilizada, otros factores como la heterogeneidad de la muestra (presencia de distintos subtipos de TDAH, diferentes comorbilidades, diferencias en edad y sexo) y el periodo de estudio. El número de participantes de sexo masculino incluidos en los ensayos suele ser mayor, sin embargo, parece que la mejoría de los ácidos grasos  $\omega$ -3 sobre la hiperactividad e impulsividad favorece en mayor medida al sexo femenino, como se ha demostrado en estudios de experimentación animal<sup>1443</sup>. Podría ser debido, según parece, a que los estrógenos podrían potenciar la conversión del ALA en DHA<sup>1444,1445</sup>. En relación al periodo de estudio, éste ha de estar en función del tiempo necesario de recuperación del perfil de ácidos grasos en sangre y en el cerebro, por lo que no debería ser menor de 8 semanas<sup>42</sup> o incluso 12 semanas según los estudios<sup>1435</sup>.

En el trabajo que presentamos, tras la medicación apreciamos un ligero descenso del cociente  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 que no llegó a alcanzar la significación estadística (**Tabla 6.58**), lo que invita a pensar en posibles modificaciones de la dosis a administrar. De hecho, en el seguimiento de esta cohorte se modificarán los aportes administrados de DHA/EPA en una segunda etapa. Estas modificaciones favorecerían, en teoría, los mecanismos protectores anteriormente descritos<sup>44</sup>. Consideremos también que la monitorización inicial se produjo tan sólo 1 mes después del tratamiento. Por otra parte, si atendemos a los resultados expresados en la (**Tabla 6.58**), podemos comprobar cómo hay un incremento significativo de los SFAs, pasando de un

promedio de 32,80% antes del tratamiento a 35,30% posteriormente ( $p < 0,008$ ), especialmente a expensas del aumento de los ácidos grasos mirístico, palmítico y esteárico. Acontecimiento con un significado incierto y de difícil explicación, pero que será de gran interés observar en relación a nuevas modificaciones a lo largo del estudio. El perfil de ácidos grasos y los niveles de SFAs, PUFAs ( $\omega$ -6 y  $\omega$ -3) y MUFAs en el G-R fueron, a grandes rasgos, similares a los del G-DT (**Tabla 6.60**), pero no disponer de estos mismos niveles en el grupo en revisión antes de comenzar tratamiento con el fármaco psicoestimulante limitó el conocimiento preciso del porcentaje de efecto debido a la combinación de EPA/DHA.

Como Bloch y Qawasmí concluyen en su metaanálisis, la magnitud del efecto de los ácidos grasos  $\omega$ -3 (0,31, con un intervalo de confianza (IC) al 95% entre 0,16-0,47) es modesta en comparación con la estimada para el MTF (0,78, con un IC al 95% entre 0,64 y 0,91), por lo que no sería recomendable usarlos en sustitución del tratamiento farmacológico tradicional. Sin embargo, su perfil de eficacia y seguridad los hacen candidatos como terapia adyuvante o en los casos en que las familias y/o pacientes son reticentes al uso de agentes farmacológicos<sup>61</sup>.

De momento, la eficacia clínica en nuestro trabajo ha resultado excelente y la tolerancia adecuada, no reportándose ningún caso de abandono del estudio debido a efectos secundarios. Como se puede apreciar en esta etapa de nuestro proyecto, las proporciones de EPA y DHA no fueron las mismas (250 mg DHA, 70 mg EPA), por lo que las comparaciones han de ser necesariamente relativas. Sí que hemos encontrado beneficios en las manifestaciones del TDAH, en el rendimiento escolar y en la eficiencia del sueño<sup>44</sup>. No obstante, esperamos que con el seguimiento podamos obtener más información para poder ajustar las dosis, las proporciones de los componentes, valorar su tolerancia y sus efectos terapéuticos a medio y largo plazo<sup>62</sup>.

**Tabla 7.1.** Estudios de suplementación con ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 en niños con TDAH y síntomas asociados.

| Autor                                     | Título/Fuente  | Intervención   | Población                                 | Resultados   |
|---|--|--|---|--|
| <b>Arnold<br/>1994<sup>1446</sup></b>     | Potential Link Between Dietary Intake of Fatty Acids and Behavior: Pilot Exploration of Serum Lipids in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol.</i> 1994;4:171.  | 320 mg GLA/día. Comparativa con anfetamina y placebo.                | 16 niños con TDAH (6-12 años)             | Asociación entre puntuaciones más altas en relación a problemas de comportamiento y niveles de GLA inferiores en plasma, lo que sugiere una implicación de este ácido graso en el TDAH |
| <b>Richardson<br/>2002<sup>1447</sup></b> | A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.</i> 2002;26(2):233-239 | 480 mg DHA+ 186 mg EPA+ 96 mg GLA+ vitamina E/día durante 12 semanas | 41 niños con síntomas de TDAH (8-12 años) | A las 12 semanas se observaron mejoras significativas del grupo tratado con PUFAs en 7 de las 14 escalas analizadas en el test para padres (CPRS)                                      |



|  |  |  |   |   |
|--|--|--|---|---|
| <b>Stevens<br/>2003<sup>1448</sup></b>           | EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. <i>Lipids</i> . 2003;38(10):1007-1021   | 480 mg DHA+ 80 mg EPA+ 40 mg AA+ 96 mg GLA/día durante 4 meses   | Niños con TDAH con bajos niveles de PUFAs   | Mejora en 2 de los 16 parámetros evaluados (conducta evaluada por padres, conducta evaluada por profesores)   |
| <b>Hirayama<br/>2004<sup>1449</sup></b>          | Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder — a placebo-controlled double-blind study. <i>Eur J Clin Nutr</i> . 2004;58(3):467-473 | 3,6 g de DHA/semana (500 mg DHA/día) durante 2 meses   | 40 niños con TDAH de edad entre 6 y 12 años   | El grupo control mejoró respecto al grupo suplementado con DHA en memoria a corto plazo visual y auditiva, y en los resultados del CPT                                    |
| <b>Richardson<br/>2005<sup>886</sup></b>         | The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. <i>Pediatrics</i> . 2005;115(5):1360-1366          | 558 mg EPA+ 174 mg DHA+ 60 mg GLA/día (80% aceite de pescado + 20% aceite de primula) durante 3 meses                            | 117 niños entre 5-12 años de edad con Trastorno de Coordinación en el Desarrollo. Diseño cruzado. | La suplementación mejoró la capacidad de lectura, expresión y comportamiento  |
| <b>Sorgi<br/>2007<sup>1450</sup></b>             | Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. <i>Nutr J</i> 2007;6:16             | 10,8 g EPA+ 5,4 g DHA/día durante 8 semanas  | 9 niños de 8 a 16 años  | Tests empleados para evaluar cambios en el estudio: ADHD Symptom Checklist-4 (ADHD SC-4), CGI y CPRS. Se observaron mejoras del comportamiento en los niños suplementados |
| <b>Sinn<br/>2007<sup>887</sup><br/>Sinn 2008</b> | Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. <i>J Dev Behav Pediatr</i> . 2007;28(2):82-91                    | 558 mg EPA+ 174 mg DHA+ 60 mg GLA/día (80% aceite de pescado + 20% aceite de primula) durante 30 semanas (15 semanas+15 semanas) | 201 niños de edad 7-12 años con TDAH (completaron el estudio n=132)                               | Mejora en los tests de capacidad de cambio y de control de la atención tras 15 semanas y tras 30 semanas en los grupos que reciben PUFAs                                  |

|  |   |  |  |  |
|--|---|--|--|--|
| <b>Vaisman<br/>2008</b> <sup>1384</sup>  | Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids<br><i>Am J Clin Nutr.</i><br>2008;87(5):1170-1180 | 250 mg/día EPA+DHA en forma de fosfatidilserina (300 mg/día).<br>Intervención: 3 meses   | 83 niños de edad 8-13 años con trastornos de atención visual | Los resultados del test TOVA aumentaron en el grupo suplementado con $\omega$ -3. Sólo en este grupo se observó correlación entre los niveles de ácidos grasos en plasma y los resultados del test TOVA  |
| <b>Bélanger<br/>2009</b> <sup>901</sup>  | Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.<br><i>Paediatr Child Health.</i><br>2009;14(2):89-98  | Dosis 2-4 cápsulas/día según peso corporal.<br>Contenido por cápsula: 25 mg fosfolípidos +250mg EPA+100 mg DHA+3.75 U vitamina E | 37 niños con TDAH (26 niños completaron el estudio)          | Estudio con diseño cruzado. Evaluación de los síntomas mediante cuestionarios SWAN y Conners. Un subgrupo de 8 niños mostró mejora clínica significativa, especialmente en los problemas de falta de atención y en la subescala de Conners       |
| <b>Johnson<br/>2009</b> <sup>57</sup>    | Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. <i>J Atten Disord.</i> 2009;12(5):394-401  | 558 mg EPA+174 mg DHA+60 mg GLA/día (80% aceite de pescado + 20% aceite de primula) durante 6 meses                              | 75 niños y adolescentes con TDAH (8-18 años)                 | Un subgrupo de pacientes experimentó una mejoría significativa de los síntomas principales del TDAH, es decir, una reducción en la escala de TDAH y CGI. A los 6 meses, el 47% de los participantes experimentó mejoría de los síntomas del TDAH |
| <b>Gustafsson<br/>2010</b> <sup>58</sup> | EPA supplementation improves teacher-rated behavior and oppositional symptoms in children with ADHD. <i>Acta Paediatr.</i><br>2010;99(10):1540-1549   | 500 mg EPA+2.7 mg DHA durante 15 semanas   | 92 niños con TDAH (7-12 años)                                | La suplementación con EPA mejoró las puntuaciones en la escala de atención y cognitiva del CTRS ( $p=0,04$ ). La mejoría fue superior en los niños con síntomas más acusados de hiperactividad e impulsividad                                    |

|   |  |  |   |   |
|---|--|--|---|---|
| <b>Huss 2010</b> <sup>59</sup>              | Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems—an observational cohort study. <i>Lipids Health Res.</i> 2010;9                                       | 400 mg EPA+ 40 mg DHA+ 60 mg GLA+ 80 mg Mg+ 5 mg Zn (ESPRICO) durante 12 semanas   | 810 niños con síntomas de TDAH (5-12 años)  | El grupo suplementado experimentó una mejora de los síntomas de TDAH (atención, impulsividad) y menor incidencia de problemas emocionales   |
| <b>Manor 2012</b> <sup>60</sup>             | The effect of phosphatidylserine containing omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. <i>Eur Psychiatry.</i> 2012;27(5):335-342 | 300 mg fosfatidilserina + 120 mg EPA+DHA (ratio 2:1) durante 15 semanas+150 mg fosfatidilserina + 60 mg EPA+DHA durante 15 semanas extensión | 200 niños con TDAH (6-13 años). 150 niños participaron en la extensión del estudio durante 15 semanas | En el grupo tratado con $\omega$ -3 se encontraron mejoras en subescalas de los tests de Conners y CHQ. Las mejoras fueron más significativas y se apreció una reducción del índice de TDAH en el subgrupo de niños con mayor hiperactividad/impulsividad y frecuentes cambios de humor.                      |
| <b>Milte 2011, Milte 2012</b> <sup>11</sup> | Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized controlled trial. <i>Nutrition.</i> 2012;28(6):670-677   | 3 grupos: aceite rico en EPA (1109 mg EPA+108 mg DHA/día); aceite rico en DHA (264 mg EPA +1032 mg DHA); aceite de colza durante 4 meses     | 90 niños con TDAH (7-12 años)   | Se encontraron asociaciones entre los niveles de DHA en sangre y mejoras en la lectura y el comportamiento, especialmente en niños con dificultades en el aprendizaje. También se encontró asociación entre niveles de EPA u $\omega$ -3 totales en sangre y menor ansiedad/timidez en los tests a los padres |

## 7.7. Consideraciones sobre tolerancia farmacológica inicial y eficacia clínica percibida en los pacientes con TDAH.

### 7.7.1. Tolerancia farmacológica inicial en los pacientes que recibieron melatonina y suplementación con ácidos grasos omega-3 (G-DT) y aquellos tratados exclusivamente con metilfenidato (G-R).

El porcentaje de pacientes que reportó efectos adversos fue cercano al 45% en el G-DT y al 55% en el G-R. Todos ellos fueron de carácter leve y transitorio, salvo en el caso de 1 paciente del G-R en el que los problemas de conciliación del sueño inducidos por el MTF de liberación prolongada obligaron a cambiar su forma farmacéutica. En el G-DT no existió ningún caso de abandono del tratamiento debido a los efectos adversos.

El perfil de efectos secundarios también fue diferente en uno y otro grupo:

- Entre los pacientes que recibieron únicamente tratamiento con MTF (G-R) predominaron los síntomas gastrointestinales (epigastralgia) y el trastorno de inducción del sueño, que llegó a convertirse en un síntoma grave en el paciente descrito con anterioridad, obligando al cambio de tratamiento (**Figura 6.38**). Ambos efectos son propios del fármaco psicoestimulante<sup>814, 1451</sup>.

- En el grupo que recibió melatonina y DHA/EPA además de MTF (G-DT), los síntomas gastrointestinales descendieron casi un 25% y no hubo casos de problemas de conciliación de nueva aparición, lo que probablemente fuese debido al efecto de la melatonina. Por otra parte, la anorexia llegó a ser manifestada por más del 40% de estos pacientes y apareció un 8% de casos de decaimiento/apatía (**Figura 6.37**). Excepto la cefalea transitoria, que también puede ser debida a la melatonina<sup>1245</sup>, el resto de eventos son más propios del perfil de efectos secundarios del psicoestimulante<sup>738, 814</sup>.

- Tanto los efectos secundarios demostrados de la melatonina<sup>14</sup> como de los ácidos grasos  $\omega$ -3<sup>900, 901</sup> son de carácter leve, lo que se pone de manifiesto en la ausencia de eventos graves y en la existencia de un perfil de tolerancia adecuado en nuestra muestra. De hecho, en el caso de la melatonina no se ha podido cuantificar la dosis letal mediana (DL-50) por la inocuidad de sus efectos. En fases posteriores de este estudio, con el reclutamiento de un mayor número de muestra, esperamos demostrar que la combinación de melatonina y ácidos grasos  $\omega$ -3 añadida al MTF muestre una mejoría significativa de la tolerancia respecto al tratamiento exclusivo con psicoestimulante.

### 7.7.2. Eficacia clínica percibida por los padres y el clínico tras 1 mes de tratamiento con metilfenidato, melatonina y ácidos grasos omega-3 (G-DT).

Respecto a la eficacia clínica, a pesar del escaso periodo de observación clínica, apreciamos una evidente mejoría en los aspectos clínicos esenciales del TDAH, constatados también por los padres (**Figura 6.39**), quienes, por otra parte, nos transmitieron las referencias positivas de los profesores.

Tras un mes de tratamiento con MTF, melatonina y ácidos grasos DHA/EPA, se constató una muy aceptable adaptación a la medicación con un adecuado ajuste de dosis de MTF en los 27 pacientes.

De momento es precoz relacionar los aportes de ácidos grasos  $\omega$ -3 añadidos al fármaco psicoestimulante y/o su combinación con melatonina con esta mejoría clínica, que atribuimos, en principio, al conjunto de actuaciones mediante la terapia multimodal en la que intervinieron, de forma eficiente y coordinada, padres, profesores, psicólogas y pediatras.

## 7.8. Limitaciones de nuestro estudio.

Como limitaciones de nuestro estudio, especialmente en relación a la segunda fase del proyecto, citaremos:

- La ausencia de datos en relación al perfil de sueño y de ácidos grasos en la muestra de pacientes en revisión (G-R) antes de iniciar tratamiento con MTF. La justificación estriba en que el estudio se inició posteriormente a la decisión de comenzar tratamiento farmacológico en estos pacientes, por lo que de esa fase sólo pudimos disponer de la información relativa a las pruebas de diagnóstico general en los pacientes con TDAH y a la respuesta al tratamiento, pero no de aquellas específicas de nuestra investigación.

- El breve periodo de seguimiento (1 mes) condicionó los resultados obtenidos, lo cual justificamos en base a que nuestro objetivo fue realizar una monitorización precoz y observar una aproximación inicial de los posibles cambios experimentados en las variables a estudiar. Sin duda, con el seguimiento de estos pacientes, que ya están en una fase más avanzada del estudio, se podrá ofrecer más luz a estas deficiencias.

- El tamaño reducido de la muestra (40 pacientes) y, probablemente, su heterogeneidad en la distribución por sexos y edad, limitó la extrapolación de los resultados. Sin embargo, no hemos de olvidar que este tamaño de muestra procedió de un único hospital y fue también resultado de la precisión en su selección y de la aplicación de unos rigurosos criterios de selección. La mayor prevalencia del TDAH en el sexo masculino podría justificar esta heterogeneidad en el caso de una muestra reducida. En este sentido queremos hacer dos puntualizaciones de interés: a) Aunque la muestra de pacientes con TDAH no es muy grande, las experiencias previas de nuestro grupo de investigación en este campo y en el de los trastornos del sueño, nos permiten utilizarla como consideraciones básicas para concretar objetivos e hipótesis de trabajo, como la que presentamos en este proyecto. b) A su vez, los resultados que mostramos en este estudio, ya nos han permitido reclutar 50 pacientes más, con lo que el tamaño muestral de las futuras aportaciones se verá notablemente incrementado.

### **7.9. Futuras líneas de investigación.**

Los resultados obtenidos en la primera fase de este proyecto y los preliminares de la segunda fase ponen de manifiesto los siguientes hechos:

a) Los beneficios de la melatonina en la regularización de los ciclos vigilia-sueño en niños con trastornos del sueño y en pacientes con TDAH, en quienes es capaz de atenuar los efectos sobre el sueño causados por la medicación psicoestimulante.

b) La mejoría, clínicamente significativa, sobre el rendimiento académico y sobre los síntomas nucleares y comorbilidades de nuestros pacientes al mes de recibir suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3 DHA/EPA.

c) La posible potenciación entre los efectos de la melatonina y de los ácidos grasos  $\omega$ -3 al ser combinados, constituyendo una fórmula segura y adecuadamente tolerada por los pacientes pediátricos.

d) La importancia de la actigrafía como herramienta válida y fiable para el despistaje de trastornos del sueño en niños en general (primera fase del proyecto), y en aquéllos con TDAH en particular (segunda fase del proyecto).

Hallazgos que nos invitan a continuar con esta línea de trabajo y a programar ensayos clínicos que aporten nuevas evidencias sobre los beneficios de la melatonina en niños con trastornos del sueño y, por otro, al diseño de estudios que comparen los efectos de administrar ácidos grasos  $\omega$ -3 junto a MTF frente al tratamiento exclusivo con psicoestimulante, tanto en eficacia clínica como en tolerancia.

De esta forma, sería posible arrojar más evidencias sobre la posibilidad de considerar los ácidos grasos  $\omega$ -3 como un tratamiento complementario en el TDAH que permita reducir las dosis utilizadas de MTF y, de esta forma, la tasa de eventos adversos. Es conveniente que las futuras investigaciones utilicen diferentes pautas de EPA y DHA (y/o GLA), combinaciones con

distintas dosis terapéuticas de melatonina y tiempos más prolongados de seguimiento, lo que por otra parte intentaremos llevar a cabo en el seguimiento posterior de nuestro estudio.

Sería interesante, además, incorporar mediciones de los niveles de melatonina en orina y/o sangre, a fin de observar fluctuaciones en sus concentraciones que pudieran ser correlacionadas con los cambios actigráficos, los patrones de sueño de nuestros pacientes y posibles variaciones en sus patrones de secreción al administrar conjuntamente ácidos grasos  $\omega$ -3.



## CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES

1) Sobre la base de nuestros resultados y la información aportada por la literatura, consideramos que los trastornos del sueño presentan una considerable prevalencia en niños, en quienes son escasamente conocidos y deficientemente tratados en un gran número de casos.

2) Los trastornos del sueño representan una frecuente e importante comorbilidad entre los pacientes con TDAH, en quienes pueden empeorar la intensidad de los síntomas presentados y dificultar la respuesta al tratamiento y el consiguiente pronóstico. De ahí que resulte primordial investigar y descartar la presencia de problemas de sueño en todo niño derivado a la consulta con sospecha de TDAH.

3) Como queda patente en nuestro estudio, entre las dificultades de sueño manifestadas por los pacientes con TDAH se encuentran aquéllas secundarias al empleo de la medicación psicoestimulante (especialmente metilfenidato de liberación prolongada), causante de dificultades para conciliar el sueño, despertares nocturnos y menor duración del tiempo real de sueño.

4) La actigrafía, en ausencia de unidades de sueño, bastante más complejas, puede convertirse en un recurso metodológico y práctico de primera magnitud, siendo considerada una herramienta válida y fiable para el despistaje de trastornos de sueño en niños en general, y en aquéllos con TDAH en particular.

5) Los problemas de sueño de un número considerable de niños están asociados a alteraciones en la secreción de melatonina, tanto cualitativas (trastornos del ritmo) como cuantitativas (menor producción).

6) Por su bajo coste y sus perfiles adecuados de tolerancia y eficacia, la melatonina está indicada en niños con trastornos de sueño en quienes concurren una o más de las siguientes condiciones: a) Escasa producción general de melatonina; b) Ausencia de variación circadiana en su secreción; c) Existencia de un adelanto y/o retraso de acrofase.

7) En el niño con TDAH y trastorno del sueño, ya sea de forma primaria o secundaria al tratamiento con psicoestimulantes (metilfenidato), la melatonina se muestra igualmente eficaz y segura.

8) Los ácidos grasos omega-3 podrían representar una terapia adyuvante segura y eficaz para niños con TDAH, permitiendo incluso en terapias combinadas diseñar nuevas pautas a medio y largo plazo.

9) La administración conjunta de melatonina y ácidos grasos omega-3 podría potenciar sus efectos y aportar beneficios desde el punto de vista cognitivo, de la memoria y el aprendizaje para los niños con TDAH, además de reducir los problemas de sueño debidos al uso de metilfenidato. Esperamos que en la última fase del proyecto y con el ensayo de diferentes dosis de melatonina y ácidos grasos omega-3, se puedan aportar evidencias que avalen estas consideraciones.





**CHAPTER 9. CONCLUSIONS**

1) On the basis of our results and the information provided by literature, we consider that sleep disorders present a considerable prevalence in children. However, these disorders are scantily recognised and undertreated in a high number of cases.

2) Sleep disorders represent a frequent and important comorbidity among patients with ADHD. They produce a worsening of symptoms and complicate the response to treatment and the consequent prognosis. Due to this reason, it is essential to investigate and dismiss the presence of sleep problems in each child referred to the hospital with the suspicion of ADHD.

3) As reflected in our study, among the different sleep disorders shown by ADHD patients, we also find those which are secondary to the use of psychostimulant medication (especially, methylphenidate extended-release). This medication produces difficulties to fall asleep, nocturnal awakenings and a reduced actual sleep time.

4) Actigraphy may become a pragmatic methodological resource in the absence of sleep units, which are really more complex. Actigraphy is considered a reliable and feasible instrument for the screening of sleep disorders in children in general, and in patients with ADHD in particular.

5) In a high number of children, sleep disorders are associated to disturbances of melatonin secretion; both qualitative ones (circadian rhythm disturbances) and quantitative ones (less production).

6) Melatonin is indicated in children with sleep disorders associated to one or more of the following conditions: a) Reduced melatonin production; b) Absence of circadian variation of melatonin secretion; c) Advanced or delayed acrophase. The use of melatonin is favoured by its low cost and its adequate tolerability and safety profiles.

7) In the child with ADHD and sleep disorders, whether these disorders are primary or secondary to the effect of psychostimulant medication (methylphenidate), melatonin has been demonstrated to be equally effective and safety.

8) Omega-3 fatty acids may represent a safety and effective adjuvant therapy for children with ADHD. They could even be used in combined therapies allowing the design of new treatment guidelines in the medium and long-term.

9) Combined administration of melatonin and omega-3 fatty acids might enhance the effects of both compounds. In this way, this combined medication could provide cognitive, memory and learning benefits for children with ADHD, and at the same time reduce sleep problems caused by psychostimulant medications. We expect to provide stronger evidences in relation to these findings after conducting a medium and long-term follow-up of these patients (last phase of the project) and testing different doses of melatonin and  $\omega$ -3 fatty acids.



**CAPÍTULO 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Blader JC, Koplewicz HS, Abikoff H, Foley C. Sleep problems of elementary school children. A community survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(5):473-480.
2. Paavonen EJ, Aronen ET, Moilanen I, Piha J, Räsänen E, Tamminen T, et al. Sleep problems of school-aged children: a complementary view. *Acta Paediatr.* 2000;89(2):223-228.
3. Stein MA, Mendelsohn J, Obermeyer WH, Amromin J, Benca R. Sleep and behavior problems in school-aged children. *Pediatrics.* 2001;107(4):60.
4. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998;37(6):637-646.
5. Santisteban JA, Stein MA, Bergmame L, Gruber R. Effect of extended-release dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts on sleep: a double-blind, randomized, crossover study in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs.* 2014;28(9):825-833.
6. Huang YS, Tsai MH. Long-term outcomes with medications for attention-deficit hyperactivity disorder: current status of knowledge. *CNS Drugs.* 2011;25(7):539-554.
7. Becker SP, Froehlich TE, Epstein JN. Effects of Methylphenidate on Sleep Functioning in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2016;37(5):395-404.
8. Wang LJ, Chen CK, Huang YS. Gender Differences in the Behavioral Symptoms and Neuropsychological Performance of Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with Methylphenidate: A Two-Year Follow-up Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(6):501-508.
9. Molina-Carballo A, Checa-Ros A, Muñoz-Hoyos A. Treatments and compositions for attention deficit hyperactivity disorder: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26(7):799-814.
10. Milte CM, Sinn N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PR. Polyunsaturated fatty acids, cognition and literacy in children with ADHD with and without learning difficulties. *J Child Health Care.* 2011;15(4):299-311.
11. Milte CM, Parletta N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PR. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized controlled trial. *Nutrition.* 2012;28(6):670-677.
12. Milte CM, Parletta N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PR. Increased erythrocyte eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are associated with improved attention and behavior in children with ADHD in a randomized controlled three-way crossover trial. *J Atten Disord.* 2013;19(11):954-964.

13. Wirz-Justicel A, Armstro S. Melatonin: Nature's Soporific? *J Sleep Res.* 1996;5(2):137-141.
14. Nagtegaal J, Kerkhof G, Smits M, Van Der Meer Y. Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res.* 1998;7(2):135-143.
15. van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep.* 2010;33(12):1605.
16. van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts A, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;212(3):379-391.
17. Carloni S, Perrone S, Buonocore G, Longini M, Proietti F, Balduini W. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Pineal Res.* 2008;44(2):157-164.
18. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep.* 2007;30(4):519-529.
19. Narbona-Galdó S. Trastornos del sueño en la infancia: posibilidades terapéuticas con melatonina [dissertation]. Granada (Spain): Department of Paediatrics. University of Granada; 2008.
20. Checa-Ros A, Vargas-Pérez M, Muñoz-Gallego A, Molina-Carballo A, Uberos-Fernández J, Muñoz-Hoyos A. The Role of Actigraphy to Identify Sleep Disorders in Children with ADHD. *Journal of Metabolic Syndrome.* 2014;3(4):161-166.
21. Muñoz-Hoyos A. Melatonina, su uso en pediatría. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2011;2(1):63-66.
22. Cortese S, Lecendreux M, Mouren MC, Konofal E. ADHD and insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(4):384-385.
23. Molina-Carballo A, Naranjo-Gómez A, Uberos J, Justicia-Martínez F, Ruiz-Ramos M, Cubero-Millán I, et al. Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels may help to synchronise biological rhythms in children with ADHD. *J Psychiatr Res.* 2013;47(3):377-383.
24. Cubero-Millán I, Molina-Carballo A, Machado-Casas I, Fernández-López L, Martínez-Serrano S, Tortosa-Pinto P, et al. Methylphenidate ameliorates depressive comorbidity in ADHD children without any modification on differences in serum melatonin concentration between ADHD subtypes. *Int J Mol Sci.* 2014;15(9):17115-17129.
25. Büber A, Çakaloz B, Işıldar Y, Ünlü G, Bostancı HE, Aybek H, et al. Increased urinary 6-hydroxymelatonin sulfate levels in attention deficit hyperactivity disorder diagnosed children and adolescent. *Neurosci Lett.* 2016;617:195-200.

26. Reiter RJ, Tan D-X, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res.* 2010;181:127-151.
27. Kalsbeek A, Garidou ML, Palm IF, Van Der Vliet J, Simonneaux V, Pévet P, et al. Melatonin sees the light: Blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. *Eur J Neurosci.* 2000;12(9):3146-3154.
28. Edden RA, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(7):750-753.
29. Venegas C, García JA, Escames G, Ortiz F, López A, Doerrier C, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res.* 2012;52(2):217-227.
30. Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0. The Cochrane collaboration; updated March 2011.
31. Mohammadi M, Mostafavi S, Keshavarz S, Eshraghian M, Hosseinzadeh P, Hosseinzadeh-Attar M, et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Psychiatry.* 2012;7(2):87-92.
32. Punja S, Nikles CJ, Senior H, Mitchell G, Schmid CH, Heussler H, et al. Melatonin in Youth: N-of-1 trials in a stimulant-treated ADHD Population (MYNAP): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17:375.
33. Kita T, Miyazaki I, Asanuma M, Takeshima M, Wagner GC. Dopamine-induced behavioral changes and oxidative stress in methamphetamine-induced neurotoxicity. *Int Rev Neurobiol.* 2009;88:43-64.
34. Ares-Santos S, Granado N, Moratalla R. The role of dopamine receptors in the neurotoxicity of methamphetamine. *J Intern Med.* 2013;273(5):437-453.
35. Manev H, Uz T. Dosing time-dependent actions of psychostimulants. *Int Rev Neurobiol.* 2009;88:25-41.
36. Jumnonprakhon P, Govitrapong P, Tocharus C, Tungkum W, Tocharus J. Protective effect of melatonin on methamphetamine-induced apoptosis in glioma cell line. *Neurotox Res.* 2014;25(3):286-294.
37. Ávila-Villegas R. Melatonina en suero durante la primera semana de vida: su relación con la actividad antioxidante en el periodo neonatal [dissertation]. Granada (Spain): Department of Paediatrics. University of Granada; 2008.
38. Contreras-Chova F. Valoración de la respuesta neonatal ante el estrés oxidativo. Análisis comparativo entre recién nacidos a término y pretérminos [dissertation]. Granada (Spain): Department of Paediatrics. University of Granada (Spain); 2005.
39. Nevado-Jiménez A. Valoración del papel antioxidante de la melatonina frente a la intoxicación por adriamicina. Estudio a nivel de hepatocito y eritrocito en ratas wistar

- [dissertation]. Granada (Spain): Department of Paediatrics. University of Granada (Spain); 2001.
40. Canet-Martín A. Estudio bibliométrico de la melatonina en el niño: análisis comparativo con la producción científica en el adulto y con las hormonas cortisol y tiroxina [dissertation]. Granada (Spain): Department of Paediatrics. University of Granada; 2000.
41. Cara-Granados M. Análisis de posibles modificaciones bioquímicas y hematológicas tras la ingesta oral prolongada de N-acetil-5-metoxi-triptamina en voluntarios sanos [dissertation]. Granada (Spain): Department of Paediatrics. University of Granada; 1998.
42. Königs A, Kiliaan A. Critical appraisal of omega-3 fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1869-1882.
43. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(8):580-592.
44. Checa-Ros A, Haro A, Seiquer I, Molina-Carballo A, Uberos J, Muñoz A. Early monitoring of fatty acid profile in patients with attention deficit/hyperactivity disorder treated with long chain polyunsaturated fatty acids. *J Affect Disord.* Forthcoming 2016.
45. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from European Commission related to labelling reference intake values for n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. Question N° EFSA-Q-2009-00548. *EFSA J.* 2009;1176:1-11.
46. Comité d'Experts Spécialisé Nutrition humaine, Groupe de travail ANC acides gras. Actualisation des Apports Nutritionnels Conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective. Saisine n° 2006-SA-0359: ANSES. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2011.
47. FAO Food and Agriculture Organisation. Fats and fatty acids in human nutrition: Report of an expert consultation. FAO Food and Nutrition Paper No. 91. Geneva: FAO Food and Nutrition; 2008.
48. Clandinin M, Chappell J, Leong S, Heim T, Swyer P, Chance G. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev.* 1980;4(2):121-129.
49. Colombo J, Kannass K, Shaddy D, Kundurthi S, Maikranz J, Anderson C, et al. Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev.* 2004;75(4):1254-1267.
50. Birch E, Carlson S, Hoffman D, Fitzgerald-Gustafson K, Fu V, Drover J, et al. The DIAMOND (DHA Intake and Measurement of Neural Development) Study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *J Clin Nutr.* 2010;91(4):848-859.

51. Helland I, Smith L, Saarem K, Saugstad O, Drevon C. Maternal supplementation with very long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*. 2003;111(1):39-44.
52. Helland I, Smith L, Blomen B, Saarem K, Saugstad O, Drevon C. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics*. 2008;122(2):472-479.
53. Luxwolda M, Kuipers R, Boersma E, van Goor S, Dijck-Brouwer D, Boss A, et al. DHA status is positively related to motor development in breastfed African and Dutch infants. *Nutr Neurosci*. 2014;17(3):97-103.
54. Kirby A, Woodward A, Jackson S, Wang Y, Crawford M. A double-blind, placebo-controlled study investigating the effects of omega-3 supplementation in children aged 8-10 years from a mainstream school population. *Res Dev Disabil*. 2010;31(3):718-730.
55. McNamara R, Able J, Jandacek R, Rider T, Tso P, Eliassen J, et al. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):1060-1067.
56. Schuchardt J, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr*. 2010;169(2):149-164.
57. Johnson M, Ostlund S, Fransson G, Kadesjö B, Gillberg C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord*. 2009;12(5):394-401.
58. Gustafsson P, Birberg-Thornberg U, Duchén K, Landgren M, Malberg K, Pelling H, et al. EPA supplementation improves teacher-rated behavior and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta Paediatr*. 2010;99(10):1540-1549.
59. Huss M, Volp A, Stauss-Grabo M. Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems—an observational cohort study. *Lipids Health Res*. 2010;9.
60. Manor I, Magen A, Keidar D, Rosen S, Tasker H, Cohen T, et al. The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. *Eur Psychiatry*. 2012;27(5):335-342.
61. Bloch M, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(10):991-1000.
62. Richardson A. Review:  $\omega$ -3 fatty acids produce a small improvement in ADHD symptoms in children compared with placebo. *Evid Based Ment Health*. 2012;15(2):46.



63. Akinbami L, Liu X, Pastor P, Reuben C. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Among Children Aged 5-17 Years in the United States, 1998-2009. *NCHS Data Brief*. 2011;70.
64. Perou R, Bitsko R, Blumberg S, Pastor P, Ghandour R, Gfroerer J, et al. Mental health surveillance among children—United States, 2005–2011. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62(2):1-35.
65. Hidalgo-Vicario M, Sánchez-Santos L. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Manifestaciones clínicas y evolución. Diagnóstico desde la evidencia científica. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII(9):609-623.
66. Nigg J, Casey B. An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol*. 2005;17(3):785-806.
67. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(6):904-916.
68. Romero-Ramírez D. Etiopatogenia del trastorno de déficit de atención con hiperactividad. *Canarias Pediátrica*. 2007;31(2):71-78.
69. Barkley R. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;121(1):65.
70. Brown T. Attention Deficit Disorder: The Unfocused Mind in Children and Adults. New Haven, Conn.: Yale University Press; 2005.
71. Vaquerizo-Madrid J, Estévez-Díaz F, Pozo-García A. El lenguaje en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad: competencias narrativas. *Rev Neurol*. 2005;41(1):83-89.
72. Hallowell E, Ratey J. Driven to distraction: recognizing and coping with attention deficit disorder from childhood through adulthood. 1st ed. New York: Pantheon Books. Random House, Inc.; 1994.
73. Artigas-Pallarés J, Narbona J. Trastornos del Neurodesarrollo. Barcelona: Viguera Editores; 2011.
74. Pichardo-Martínez M. Dificultades ligadas a la hiperactividad y al déficit de atención. In: Manual de evaluación e intervención psicológica en necesidades educativas especiales. Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 161-192.
75. Biederman J, Faraone S. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366(9481):237-248.
76. Hidalgo-Vicario M. Evaluación diagnóstica del trastorno de déficit de atención e hiperactividad. *Canarias Pediátrica*. 2007;31(2):79-86.
77. Hidalgo-Vicario M, Soutullo-Esperón C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Pediatr Integral*. 2008; XII:177-197.

78. Hoffmann H. *Der Struwwelpeter. Lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3 bis 6 Jahren*. 1st ed. Frankfurt: Rütten & Loening Verlag; 1845.
79. Bourneville D. *Traitement médico-pédagogique des différentes formes de l'idiotie*. 1st ed. Paris: Alcan; 1897.
80. Still G. The Goulstonian Lectures on some abnormal physical conditions in children. *Lancet*. 1902;159(4104):1163-1168.
81. Tredgold A. *Mental deficiency (amentia)*. 1st ed. New York: William Wood&co; 1908.
82. Schilder P. Organic problems in child guidance. *Ment Hyg*. 1931;15:480-486.
83. Kahn E, Cohen L. Organic drivenness a brain-stem syndrome and an experience. *N Engl J Med*. 1934;210(14):748-756.
84. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry*. 1937;94(3):577-585.
85. Clements S. Task force one: minimal brain dysfunction in children. Washington, DC: National Institute of Neurological Diseases and Blindness. Department of Health, Education and Welfare; 1966. Monograph No 3.
86. Strauss A, Lehtinen L. *Psychopathology and education of the brain-injured child*. New York: Grune and Stratton; 1947.
87. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1968.
88. Morrison J, Stewart M. A family study of the hyperactive child syndrome. *Biol Psychiatry*. 1971;3(3):189-195.
89. Cantwell D. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;27(3):414-417.
90. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, Reed R, Peresie H, Maher C, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med*. 1979;300(13):689-695.
91. Sandberg S, Wieselberg M, Shaffer D. Hyperkinetic and conduct problem children in a primary school population: Some epidemiological considerations. *J Child Psychol Psychiatry*. 1980;21(4):293-311.
92. Douglas V. Stop, look and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Can J Behav Sci*. 1972;4(4):259.
93. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
94. Barkley R. *Attention Deficit-Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: The Guilford Press; 2006.

95. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text revision. 3<sup>rd</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
96. Barkley R. ADHD and the Nature of Self-Control. New York: The Guildford Press; 1997.
97. Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998;39(01):65-99.
98. Mota V, Schachar R. Reformulating attention-deficit/hyperactivity disorder according to signal detection theory. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(9):1144-1151.
99. Canals J, Morales-Hidalgo P, Jané M, Domènech E. ADHD Prevalence in Spanish Preschoolers Comorbidity, Socio-Demographic Factors, and Functional Consequences. *J Atten Disord*. 2016:1-11. Epub 23 Mar 2016.
100. Pascual-Castroviejo I. Trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2008:140-150.
101. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):994-1001.
102. Polanczyk G, de Lima M, Horta B, Biederman J, Rohde L. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-948.
103. Polanczyk G, Salum G, Sugaya L, Caye A, Rohde L. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-365.
104. Visser S, Bitsko R, Danielson M, Perou R, Blumberg S. Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children—United States, 2003 and 2007. *MMWR Surveill Summ*. 2010;59(44):1439-1443.
105. Visser S, Danielson M, Bitsko R, Holbrook J, Kogan M, Ghandour R, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003–2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(1):34-46.
106. Ramtekkar U, Reiersen A, Todorov A, Todd R. Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(3):217-228.
107. Surén P, Bakken I, Aase H, Chin R, Gunnes N, Lie K, et al. Autism spectrum disorder, ADHD, epilepsy, and cerebral palsy in Norwegian children. *Pediatrics*. 2012;130(1):152-158.

108. Bianchini R, Postorino V, Grasso R, Santoro B, Migliore S, Burlò C, et al. Prevalence of ADHD in a sample of Italian students: a population-based study. *Res Dev Disabil.* 2013;34(9):2543-2550.
109. San Sebastián-Cabasés J, Soutullo-Esperón C, Figueroa-Quintana A. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). In: Manual de Psiquiatría del Niño y Adolescente. 2<sup>nd</sup> ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 57-78.
110. Hidalgo-Vicario M, Rodríguez-Hernández P. Déficit de Atención con Hiperactividad. In: Del Pozo-Machuca P, Redondo-Romero A, Gancedo-García C, Bolívar-Galiano V, editors. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Madrid: Ergon; 2011. p. 1339-1351.
111. Catalá-López F, Peiró S, Ridaó M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá M. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry.* 2012;12(1):1.
112. Wichstrøm L, Berg-Nielsen T, Angold A, Egger H, Solheim E, Sveen T. Prevalence of psychiatric disorders in preschoolers. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012;53(6):695-705.
113. Ford T, Goodman R, Meltzer H. The British child and adolescent mental health survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42(10):1203-1211.
114. Ezpeleta L, de la Osa N, Doménech J. Prevalence of DSM-IV disorders, comorbidity and impairment in 3-year-old Spanish preschoolers. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014;49(1):145-155.
115. Lavigne J, LeBailly S, Hopkins J, Gouze K, Binns H. The prevalence of ADHD, ODD, depression, and anxiety in a community sample of 4-year-olds. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2009;38(3):315-328.
116. Carter A, Wagmiller R, Gray S, McCarthy K, Horwitz S, Briggs-Gowan M. Prevalence of DSM-IV Disorder in a Representative, Healthy Birth Cohort at School Entry: Sociodemographic Risks and Social Adaptation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(7):686-698.
117. Arnett A, Pennington B, Willcutt E, DeFries J, Olson R. Sex differences in ADHD symptom severity. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56(6):632-639.
118. Jiménez J, Rodríguez C, Camacho J, Afonso M, Artiles C. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) en población escolar de la Comunidad Autónoma de Canarias. *EJEP.* 2015;5(1).
119. Cardo E, Servera M, Llobera J. [Estimation of the prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among the standard population on the island of Majorca]. *Rev Neurol.* 2007;44(1):10-14.
120. Faraone S, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med.* 2006;36(2):159-165.

121. Faraone S. Adult ADHD: A family-genetic perspective. 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2004; New York.
122. Kessler R. Prevalence of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2004; New York.
123. Faraone S, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiat*. 1998;44(10):951-958.
124. Faraone S. Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiat Clin N Am*. 2004;27(2):303-321.
125. Faraone S, Perlis R, Doyle A, Smoller J, Goralnick J, Holmgren M, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiat*. 2005;57(11):1313-1323.
126. Faraone S, Doyle A. The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2001;10(2):299-316.
127. Sprich S, Biederman J, Crawford M, Mundy E, Faraone S. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(11):1432-1437.
128. Rhee S, Waldman I, Hay D, Levy F. Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol*. 1999;108(1):24.
129. Rhee S, Waldman I. Etiology of sex differences in the prevalence of ADHD: An examination of inattention and hyperactivity-impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;127(1):60-64.
130. Shekim W, Asarnow R, Hess E, Zaucha K, Wheeler N. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Compr Psychiatry*. 1990;31(5):416-425.
131. Hamshere M, Langley K, Martin J, Agha S, Stergiakouli E, Anney R, et al. High loading of polygenic risk for ADHD in children with comorbid aggression. *Am J Psychiatry*. 2013;170(8):909-916.
132. Yang L, Neale B, Liu L, Lee S, Wray N, Ji N, et al. Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: Genome-wide association study of both common and rare variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013;162(5):419-430.
133. Groen-Blokhuis M, Middeldorp C, Kan K, Abdellaoui A, van Beijsterveldt C, Ehli E, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder polygenic risk scores predict attention problems in a population-based sample of children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(10):1123-1129.

134. Martin J, Hamshere M, Stergiakouli E, O'Donovan M, Thapar A. Genetic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder contributes to neurodevelopmental traits in the general population. *Biol Psychiatry*. 2014;76(8):664-671.
135. Fisher S, Francks C, McCracken J, McGough JJ, Marlow A, MacPhie I, et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*. 2002;70(5):1183-1196.
136. Smalley S, Kustanovich V, Minassian S, Stone J, Ogdie M, McGough J, et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet*. 2002;71(4):959-963.
137. Bakker S, Van der Meulen E, Buitelaar J, Sandkuijl L, Pauls D, Monsuur A, et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1251-1260.
138. Arcos-Burgos M, Castellanos F, Konecki D, Lopera F, Pineda D, Palacio J, et al. Pedigree disequilibrium test (PDT) replicates association and linkage between DRD4 and ADHD in multigenerational and extended pedigrees from a genetic isolate. *Mol Psychiatry*. 2004;9(3):252-259.
139. Neale B, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller J, et al. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(8):1337-1344.
140. Lasky-Su J, Anney R, Neale B, Franke B, Zhou K, Maller J, et al. Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(8):1355-1358.
141. Lasky-Su J, Neale B, Franke B, Anney R, Zhou K, Maller J, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(8):1345-1354.
142. Lesch K, Timmesfeld N, Renner T, Halperin R, Röser C, Nguyen T, et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(11):1573-1585.
143. Mick E, Todorov A, Smalley S, Hu X, Loo S, Todd R, et al. Family-based genome-wide association scan of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(9):898-905.
144. Neale B, Medland S, Ripke S, Anney R, Asherson P, Buitelaar J, et al. Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(9):906-920.
145. Hinney A, Scherag A, Jarick I, Albayrak Ö, Pütter C, Pechlivanis S, et al. Genome-wide association study in German patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156(8):888-897.

146. Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, Zaharieva I, Hawi Z, et al. Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2012;169(2):186-194.
147. Ebejer J, Duffy D, van-der-Werf J, Wright M, Montgomery G, Gillespie N, et al. Genome-wide association study of inattention and hyperactivity–impulsivity measured as quantitative traits. *Twin Res Hum Genet*. 2013;16(2):560-574.
148. Weber H, Scholz C, Jacob C, Heupel J, Kittel-Schneider S, Erhardt A, et al. SPOCK3, a risk gene for adult ADHD and personality disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(5):409-421.
149. Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga J, Bosch R, Corrales M, Garcia-Martínez I, Nogueira M, et al. Case–control genome-wide association study of persistent attention-deficit hyperactivity disorder identifies FBXO33 as a novel susceptibility gene for the disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(4):915-926.
150. Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I, Djurovic S, Westlye L, Tamnes C, et al. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122501.
151. Lanau F, Zenner M, Civelli O, Hartman D. Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor. *J Neurochem*. 1997;68(2):804-812.
152. Van Tol H, Wu C, Guan H, Ohara K, Bunzow J, Civelli O, et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*. 1992;358(6382):149-152.
153. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol H. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem*. 1995;65(3):1157-1165.
154. LaHoste G, Swanson J, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy J. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 1996;1(2):121-124.
155. Faraone S, Biederman J, Monuteaux M. Attention deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder in girls: further evidence for a familial subtype? *J Affect Disord*. 2001;64(1):19-26.
156. Grady D, Chi H, Ding Y, Smith M, Wang E, Schuck S, et al. High prevalence of rare dopamine receptor D4 alleles in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2003;8(5):536-545.
157. Holmes J, Payton A, Barrett J, Harrington R, McGuffin P, Owen M, et al. Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct problems. *Am J Med Genet*. 2002;114(2):150-153.
158. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde L, Hutz M. Attention-deficit hyperactivity disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet*. 2001;105(5):471-478.

159. Trejo S, Toscano-Flores J, Matute E, Ramírez-Dueñas M. Hardy–Weinberg equilibrium analysis of the 48 bp VNTr in the III exon of the DRD4 gene in a sample of parents of ADHD cases. *Appl Clin Genet*. 2015;8:133.
160. Rowe D, Stever C, Chase D, Sherman S, Abramowitz A, Waldman I. Two dopamine genes related to reports of childhood retrospective inattention and conduct disorder symptoms. *Mol Psychiatry*. 2001;6(4).
161. Levitan R, Masellis M, Lam R, Muglia P, Basile V, Jain U, et al. Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with the dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(1):179-186.
162. Khan Z, Gutiérrez A, Martín R, Peñafiel A, Rivera A, de la Calle A. Dopamine D5 receptors of rat and human brain. *Neuroscience*. 2000;100(4):689-699.
163. Tiberi M, Jarvie K, Silvia C, Falardeau P, Gingrich J, Godinot N, et al. Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(17):7491-7495.
164. Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Gruenhege F, Nöthen M, Greenwood T, et al. Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry*. 2003;8(3):299-308.
165. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2).
166. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson P. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry*. 2000;5(4):396-404.
167. Comings D, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, et al. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet*. 2000;57(3):178-196.
168. Maher B, Marazita M, Ferrell R, Vanyukov M. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*. 2002;12(4):207-215.
169. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil C, et al. Joint analysis of DRD5 marker concludes association with ADHD confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet*. 2004;74(2):348-356.
170. Manor I, Corbex M, Eisenberg J, Gritsenko I, Bachner-Melman R, Tyano S, et al. Association of the dopamine D5 receptor with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and scores on a continuous performance test (TOVA). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;127(1):73-77.



171. Maitra S, Sarkar K, Sinha S, Mukhopadhyay K. The Dopamine Receptor D5 May Influence Age of Onset An Exploratory Study on Indo-Caucasoid ADHD Subjects. *J Child Neurol*. 2016;31(10):1250-1256.
172. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9(1):77-97.
173. Gainetdinov R, Wetsel W, Jones S, Levin E, Jaber M, Caron M. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*. 1999;283(5400):397-401.
174. Giros B, Jaber M, Jones S, Wightman R, Caron M. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996;379(6566):606-612.
175. Cook E, Stein M, Krasowski M, Cox N, Olkon D, Kieffer J, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet*. 1995;56(4):993.
176. Li D, Sham P, Owen M, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*. 2006;15(14):2276-2284.
177. Purper-Ouakil D, Wohl M, Mouren M, Verpillat P, Ades J, Gorwood P. Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*. 2005;15(1):53-59.
178. Gizer I, Ficks C, Waldman I. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.
179. Yang B, Chan R, Jing J, Li T, Sham P, Chen R. A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(4):541-550.
180. Mitchell A, Cutler D, Chakravarti A. Undetected genotyping errors cause apparent overtransmission of common alleles in the transmission/disequilibrium test. *Am J Hum Genet*. 2003;72(3):598-610.
181. Franke B, Hoogman M, Arias Vasquez A, Heister J, Savelkoul P, Naber M, et al. Association of the dopamine transporter (SLC6A3/DAT1) gene 9-6 haplotype with adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147(8):1576-1579.
182. Becker K, El-Faddagh M, Schmidt M, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *J Pediatr*. 2008;152(2):263-269.
183. Khan R, Khoury J, Nichols W, Lanphear B. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr*. 2003;143(1):104-110.

184. Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree M, et al. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry*. 2009;66(8):722-727.
185. Brookes K, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(1):74-81.
186. Asherson P, Psych M, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, et al. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *Am J Psychiatry*. 2007;164(4):674-677.
187. Brookes K, Xu X, Anney R, Franke B, Zhou K, Chen W, et al. Association of ADHD with genetic variants in the 5'-region of the dopamine transporter gene: evidence for allelic heterogeneity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147(8):1519-1523.
188. Zhou K, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Oades R, Franke B, et al. Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147(8):1481-1487.
189. Friedel S, Saar K, Sauer S, Dempfle A, Walitza S, Renner T, et al. Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Mol Psychiatry*. 2007;12(10):923-933.
190. Genro J, Zeni C, Polanczyk G, Roman T, Rohde L, Hutz M. A promoter polymorphism (- 839 C> T) at the dopamine transporter gene is associated with attention deficit/hyperactivity disorder in Brazilian children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(2):215-219.
191. Genro J, Polanczyk G, Zeni C, Oliveira A, Roman T, Rohde L, et al. A common haplotype at the dopamine transporter gene 5' region is associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147(8):1568-1575.
192. Yan T, McQuillin A, Thapar A, Asherson P, Hunt S, Stanford S, et al. NK1 (TACR1) receptor gene 'knockout' mouse phenotype predicts genetic association with ADHD. *J Psychopharmacol*. 2009;24(1):27-38.
193. Yan T, Dudley J, Weir R, Grabowska E, Peña-Oliver Y, Ripley T, et al. Performance deficits of NK1 receptor knockout mice in the 5-choice serial reaction-time task: effects of d-amphetamine, stress and time of day. *PLoS One*. 2011;6(3).
194. Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: The additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes—DRD2, D $\beta$ H, and DAT1. *Am J Med Genet*. 1996;67(3):264-288.

195. Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene. *Am J Med Genet.* 2002;114(2):154-158.
196. Cubells J, van Kammen D, Kelley M, Anderson G, O'Connor D, Price L, et al. Dopamine  $\beta$ -hydroxylase: two polymorphisms in linkage disequilibrium at the structural gene DBH associate with biochemical phenotypic variation. *Hum Genet.* 1998;102(5):533-540.
197. Smith K, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos C, Bauer L, Barkley R, et al. Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;119(1):77-85.
198. Payton A, Holmes J, Barrett J, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper A, et al. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: A family-based study. *Am J Med Genet.* 2001;105(5):464-470.
199. Wigg K, Zai G, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and the gene for dopamine beta-hydroxylase. *Am J Psychiatry.* 2002;159(6):1046-1048.
200. Tong J, McKinley L, Cummins T, Johnson B, Matthews N, Vance A, et al. Identification and functional characterisation of a novel dopamine beta hydroxylase gene variant associated with attention deficit hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2015;16(8):610-618.
201. van Goozen S, Langley K, Northover C, Hubble K, Rubia K, Schepman K, et al. Identifying mechanisms that underlie links between COMT genotype and aggression in male adolescents with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(4):472-480.
202. Mier D, Kirsch P, Meyer-Lindenberg A. Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2010;15(9):918-927.
203. Barnett J, Heron J, Ring S, Golding J, Goldman D, Xu K, et al. Gender-specific effects of the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on cognitive function in children. *Am J Psychiatry.* 2007;164(1):142-149.
204. Tunbridge E, Harrison P, Weinberger D. Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val 158 Met and beyond. *Biol Psychiatry.* 2006;60(2):141-151.
205. Langley K, Heron J, O'Donovan M, Owen M, Thapar A. Genotype link with extreme antisocial behavior: the contribution of cognitive pathways. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(12):1317-1323.
206. Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt T, O'Donovan M, Owen M, et al. A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(2):203-210.

207. Cases O, Lebrand C, Giros B, Vitalis T, De Maeyer E, Caron M, et al. Plasma membrane transporters of serotonin, dopamine, and norepinephrine mediate serotonin accumulation in atypical locations in the developing brain of monoamine oxidase A knock-outs. *J Neurosci*. 1998;18(17):6914-6927.
208. Manor I, Tyano S, Mel E, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, et al. Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol Psychiatry*. 2002;7(6):626-632.
209. Arnsten A. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(8):7-12.
210. Bruno K, Freet C, Twining R, Egami K, Grigson P, Hess E. Abnormal latent inhibition and impulsivity in coloboma mice, a model of ADHD. *Neurobiol Dis*. 2007;25(1):206-216.
211. Kostrzewa R, Kostrzewa J, Kostrzewa R, Nowak P, Brus R. Pharmacological models of ADHD. *J Neural Transm*. 2008;115(2):287-298.
212. Russell V, Sagvolden T, Johansen E. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*. 2005;1:9.
213. Sontag T, Tucha O, Walitza S, Lange K. Animal models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2010;2(1):1-20.
214. Hohmann S, Hohm E, Treutlein J, Blomeyer D, Jennen-Steinmetz C, Schmidt M, et al. Association of norepinephrine transporter (NET, SLC6A2) genotype with ADHD-related phenotypes: Findings of a longitudinal study from birth to adolescence. *Psychiatry Res*. 2015;226(2):425-433.
215. Seeman P, Madras B. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry*. 1998;3(5):386-396.
216. Wong D, Threlkeld P, Best K, Bymaster F. A new inhibitor of norepinephrine uptake devoid of affinity for receptors in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982;222(1):61-65.
217. Bymaster F, Katner J, Nelson D, Hemrick-Luecke S, Threlkeld P, Heiligenstein J, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(5):699-711.
218. Seneca N, Gulyás B, Varrone A, Schou M, Airaksinen A, Tauscher J, et al. Atomoxetine occupies the norepinephrine transporter in a dose-dependent fashion: a PET study in non human primate brain using (S, S)-[<sup>18</sup>F] FMeNER-D2. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188(1):119-127.

219. Porzgen P, Bonisch H, Bruss M. Molecular cloning and organization of the coding region of the human norepinephrine transporter gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;215(3):1145-1150.
220. Gelernter J, Kruger S, Pakstis A, Pacholczyk T, Sparkes R, Kidd K, et al. Assignment of the norepinephrine transporter protein (NET1) locus to chromosome 16. *Genomics.* 1993;18(3):690-692.
221. Barr C, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, et al. The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet.* 2002;114(3):255-259.
222. Bobb A, Addington A, Sidransky E, Gornick M, Lerch J, Greenstein D, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;134(1):67-72.
223. Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry.* 2006;11(10):934-953.
224. Cho S, Kim J, Kim B, Hwang J, Park M, Kim S, et al. No Evidence of an Association between Norepinephrine Transporter Gene Polymorphisms and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology.* 2008;57(3):131-138.
225. Joung Y, Kim C, Moon J, Jang W, Yang J, Shin D, et al. Association studies of- 3081 (A/T) polymorphism of norepinephrine transporter gene with attention deficit/hyperactivity disorder in Korean population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153(2):691-694.
226. Kim C, Hahn M, Joung Y, Anderson S, Steele A, Mazei-Robinson M, et al. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(50):19164-19169.
227. McEvoy B, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms and ADHD in the Irish population. *Am J Med Genet.* 2002;114(6):665-666.
228. Renner T, Nguyen T, Romanos M, Walitza S, Röser C, Reif A, et al. No evidence for association between a functional promoter variant of the Norepinephrine Transporter gene SLC6A2 and ADHD in a family-based sample. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2011;3(3):285-289.
229. Xu X, Knight J, Brookes K, Mill J, Sham P, Craig I, et al. DNA pooling analysis of 21 norepinephrine transporter gene SNPs with attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;134(1):115-118.
230. Kim J, Biederman J, McGrath C, Doyle A, Mick E, Fagerness J, et al. Further evidence of association between two NET single-nucleotide polymorphisms with ADHD. *Mol Psychiatry.* 2008;13(6):624-630.

231. Kim B, Kim J, Hong S, Cho S, Shin M, Yoo H. Possible association of norepinephrine transporter-3081 (A/T) polymorphism with methylphenidate response in attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct.* 2010;6(1):1.
232. Coleman M. Serotonin concentrations in whole blood of hyperactive children. *J Pediatr.* 1971;78(6):985-990.
233. Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E, et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;99(4):300-304.
234. Crockett M, Clark L, Robbins T. Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *J Neurosci.* 2009;29(38):11993-11999.
235. Dayan P, Huys Q. Serotonin in affective control. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32(1):95-126.
236. Bralten J, Franke B, Waldman I, Rommelse N, Hartman C, Asherson P, et al. Candidate genetic pathways for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) show association to hyperactive/impulsive symptoms in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(11):1204-1212. e1201.
237. Murphy D, Fox M, Timpano K, Moya P, Ren-Patterson R, Andrews A, et al. How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems. *Neuropharmacology.* 2008;55(6):932-960.
238. Parsey R, Hastings R, Oquendo M, Hu X, Goldman D, Huang Y, et al. Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):48-51.
239. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein R, et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet.* 2001;105(1):91-95.
240. Retz W, Thome J, Blocher D, Baader M, Rösler M. Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett.* 2002;319(3):133-136.
241. Kopeckova M, Paclt I, Petrasek J, Pacltova D, Malikova M, Zagatova V. Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6-10 age. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(2):246-251.
242. Xu X, Aysimi E, Anney R, Brookes K, Franke B, Zhou K, et al. No association between two polymorphisms of the serotonin transporter gene and combined type attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147(7):1306-1309.

243. Zoroğlu S, Erdal M, Alaşehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;45(4):176-181.
244. Li J, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, Wang B, et al. Association between polymorphisms in serotonin transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(1):14-19.
245. Landaas E, Johansson S, Jacobsen K, Ribases M, Bosch R, Sánchez-Mora C, et al. An international multicenter association study of the serotonin transporter gene in persistent ADHD. *Genes Brain Behav*. 2010;9(5):449-458.
246. Banerjee E, Sinha S, Chatterjee A, Gangopadhyay P, Singh M, Nandagopal K. A family-based study of Indian subjects from Kolkata reveals allelic association of the serotonin transporter intron-2 (STin2) polymorphism and attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141(4):361-366.
247. Banerjee E, Banerjee D, Chatterjee A, Sinha S, Nandagopal K. Selective maternal inheritance of risk alleles and genetic interaction between serotonin receptor-1B (5-HTR1B) and serotonin transporter (SLC6A4) in ADHD. *Psychiatry Res*. 2012;200(2):1083-1085.
248. Langley K, Payton A, Hamshere M, Pay H, Lawson D, Turic D, et al. No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*. 2003;13(2):107-110.
249. Xu X, Mill J, Chen C, Brookes K, Taylor E, Asherson P. Family-based association study of serotonin transporter gene polymorphisms in attention deficit hyperactivity disorder: No evidence for association in UK and Taiwanese samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;139(1):11-13.
250. Battersby S, Ogilvie A, Blackwood D, Shen S, Muqit M, Muir W, et al. Presence of multiple functional polyadenylation signals and a single nucleotide polymorphism in the 3' untranslated region of the human serotonin transporter gene. *J Neurochem*. 1999;72(4):1384-1388.
251. Banerjee E, Sinha S, Chatterjee A, Nandagopal K. No causal role for the G482T and G689T polymorphisms in translation regulation of serotonin transporter (SLC6A4) or association with attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Lett*. 2009;454(3):244-248.
252. Curran S, Purcell S, Craig I, Asherson P, Sham P. The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;134(1):42-47.
253. Heiser P, Dempfle A, Friedel S, Konrad K, Hinney A, Kiefl H, et al. Family-based association study of serotonergic candidate genes and attention-deficit/hyperactivity disorder in a German sample. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(4):513-521.
254. Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, et al. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit

- hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry*. 2002;7(8):908-912.
255. Wigg K, Takhar A, Ickowicz A, Tannock R, Kennedy J, Pathare T, et al. Gene for the serotonin transporter and ADHD: no association with two functional polymorphisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141(6):566-570.
256. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT1B receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry*. 2002;7(7):718-725.
257. Quist J, Barr C, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, et al. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2003;8(1):98-102.
258. Smoller J, Biederman J, Arbeitman L, Doyle A, Fagerness J, Perlis R, et al. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiatry*. 2006;59(5):460-467.
259. Cook E, Fletcher K, Wainwright M, Marks N, Yan S, Leventhal B. Primary Structure of the Human Platelet Serotonin 5-HT2A Receptor: Identity with Frontal Cortex Serotonin 5-HT2A Receptor. *J Neurochem*. 1994;63(2):465-469.
260. Cho S, Son J, Kim B, Kim J, Yoo H, Hwang J, et al. Serotonin 2A receptor gene polymorphism in Korean children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig*. 2012;9(3):269-277.
261. Guimarães A, Zeni C, Polanczyk G, Genro J, Roman T, Rohde L, et al. Serotonin genes and attention deficit/hyperactivity disorder in a Brazilian sample: preferential transmission of the HTR2A 452His allele to affected boys. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(1):69-73.
262. Li J, Kang C, Wang Y, Zhou R, Wang B, Guan L, et al. Contribution of 5-HT2A receptor gene-1438A > G polymorphism to outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141(5):473-476.
263. Quist J, Barr C, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, et al. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry*. 2000;5(5):537-541.
264. Zoroğlu S, Erdal M, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E. No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population. *Neuropsychobiology*. 2003;47(1):17-20.
265. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int*. 2015;82:52-68.



266. Manuck S, Flory J, Ferrell R, Dent K, Mann J, Muldoon M. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry*. 1999;45(5):603-614.
267. Hsu C, Tzang R, Liou Y, Hong C, Tsai S. Family-based association study of tryptophan hydroxylase 2 and serotonin 1A receptor genes in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*. 2013;23(1):38.
268. Johansson S, Halmøy A, Mavroconstanti T, Jacobsen K, Landaas E, Reif A, et al. Common variants in the TPH1 and TPH2 regions are not associated with persistent ADHD in a combined sample of 1,636 adult cases and 1,923 controls from four European populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153(5):1008-1015.
269. Manor I, Laiba E, Eisenberg J, Meidad S, Lerer E, Israel S, et al. Association between tryptophan hydroxylase 2, performance on a continuance performance test and response to methylphenidate in ADHD participants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147(8):1501-1508.
270. Park T, Park Y, Kwon H, Lim M. Association between TPH2 gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Korean children. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17(4):301-306.
271. Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, Fitzgerald M, Gill M, et al. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD. *Mol Psychiatry*. 2005;10(10):944-949.
272. Sheehan K, Hawi Z, Gill M, Kent L. No association between TPH2 gene polymorphisms and ADHD in a UK sample. *Neurosci Lett*. 2007;412(2):105-107.
273. Shim S, Hwangbo Y, Kwon Y, Jeong H, Lee B, Hwang J, et al. A case-control association study of serotonin 1A receptor gene and tryptophan hydroxylase 2 gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(6):974-979.
274. Walitza S, Renner T, Dempfle A, Konrad K, Wewetzer C, Halbach A, et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2005;10(12):1126-1132.
275. Comings D, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, et al. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet*. 2000;58(1):31-40.
276. Todd R, Lobos E, Sun L, Neuman R. Mutational analysis of the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene in attention deficit/hyperactivity disorder: evidence for association of an intronic polymorphism with attention problems. *Mol Psychiatry*. 2003;8(1):103-108.
277. Turic D, Langley K, Mills S, Stephens M, Lawson D, Govan C, et al. Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D

- aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism with ADHD. *Mol Psychiatry*. 2004;9(2):169-173.
278. Adams J, Crosbie J, Wigg K, Ickowicz A, Pathare T, Roberts W, et al. Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A (GRIN2A) gene as a positional candidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in the 16p13 region. *Mol Psychiatry*. 2004;9(5):494-499.
279. Feng Y, Crosbie J, Wigg K, Pathare T, Ickowicz A, Schachar R, et al. The SNAP25 gene as a susceptibility gene contributing to attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2005;10(11):998-1005.
280. Cheng S, Leonard J, Davis P. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*. 2010;31(2):139-170.
281. Bradley D, Young W, Weinberger C. Differential expression of alpha and beta thyroid hormone receptor genes in rat brain and pituitary. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(18):7250-7254.
282. Bradley D, Towle H, Young W. Spatial and temporal expression of alpha- and beta-thyroid hormone receptor mRNAs, including the beta 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. *J Neurosci*. 1992;12(6):2288-2302.
283. O'Shea P, Williams G. Insight into the physiological actions of thyroid hormone receptors from genetically modified mice. *J Endocrinol*. 2002;175(3):553-570.
284. Hauser P, Zametkin A, Martinez P, Vitiello B, Matochik J, Mixson A, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med*. 1993;328(14):997-1001.
285. Brucker-Davis F, Skarulis M, Grace M, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med*. 1995;123(8):572-583.
286. Ookubo M, Sadamatsu M, Yoshimura A, Suzuki S, Kato N, Kojima H, et al. Aberrant Monoaminergic System in Thyroid Hormone Receptor- $\beta$  Deficient Mice as a Model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(7):1-9. Epub 20 Mar 2015.
287. Lu E, Brown W. An electron microscopic study of the developing caudate nucleus in euthyroid and hypothyroid states. *Anat Embryol (Berl)*. 1977;150(3):335-364.
288. Lu E, Brown W. The developing caudate nucleus in the euthyroid and hypothyroid rat. *J Comp Neurol*. 1977;171(2):261-284.
289. Granholm A, Siegel R, Seiger A. Thyroid hormone dependency of the developing dorsal raphe nucleus but not the superior cervical ganglion. Evidence from intraocular grafting experiments. *Int J Dev Neurosci*. 1984;2(4):337-345.
290. Ishizuka T, Lazar M. The N-CoR/histone deacetylase 3 complex is required for repression by thyroid hormone receptor. *Mol Cell Biol*. 2003;23(15):5122-5131.

291. Vermeulen M, Carrozza M, Lasonder E, Workman J, Logie C, Stunnenberg H. In vitro targeting reveals intrinsic histone tail specificity of the Sin3/histone deacetylase and N-CoR/SMRT corepressor complexes. *Mol Cell Biol.* 2004;24(6):2364-2372.
292. You S, Liao X, Weiss R, Lazar M. The interaction between nuclear receptor corepressor and histone deacetylase 3 regulates both positive and negative thyroid hormone action in vivo. *Mol Endocrinol.* 2010;24(7):1359-1367.
293. Lakshmy R, Khurana M, Das B, Shah P, Ammini A. Effect of PTU treatment on histone acetylation pattern in the developing rat brain. *Endocr Res.* 1999;25(1):77-85.
294. Broide R, Redwine J, Aftahi N, Young W, Bloom F, Winrow C. Distribution of histone deacetylases 1–11 in the rat brain. *J Mol Neurosci.* 2007;31(1):47-58.
295. Xu X, Liu Y, Sadamatsu M, Tsutsumi S, Akaike M, Ushijima H, et al. Perinatal bisphenol A affects the behavior and SRC-1 expression of male pups but does not influence on the thyroid hormone receptors and its responsive gene. *Neurosci Res.* 2007;58(2):149-155.
296. Marr H, Basalamah M, Bouldin T, Duncan A, Edgell C. Distribution of testican expression in human brain. *Cell Tissue Res.* 2000;302(2):139-144.
297. Bandtlow C, Zimmermann D. Proteoglycans in the developing brain: new conceptual insights for old proteins. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1267-1290.
298. Dityatev A, Schachner M. Extracellular matrix molecules and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(6):456-468.
299. Hartmann U, Maurer P. Proteoglycans in the nervous system--the quest for functional roles in vivo. *Matrix Biol.* 2001;20(1):23-35.
300. Jacob C, Romanos J, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Kruse A, et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;257(6):309-317.
301. Weißflog L, Scholz C, Jacob C, Nguyen T, Zamzow K, Groß-Lesch S, et al. KCNIP4 as a candidate gene for personality disorders and adult ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(6):436-447.
302. Morohashi Y, Hatano N, Ohya S, Takikawa R, Watabiki T, Takasugi N, et al. Molecular cloning and characterization of CALP/KChIP4, a novel EF-hand protein interacting with presenilin 2 and voltage-gated potassium channel subunit Kv4. *J Biol Chem.* 2002;277(17):14965-14975.
303. Kitagawa H, Ray W, Glantschnig H, Nantermet P, Yu Y, Leu C, et al. A regulatory circuit mediating convergence between Nurr1 transcriptional regulation and Wnt signaling. *Mol Cell Biol.* 2007;27(21):7486-7496.
304. A regulatory circuit mediating convergence between Nurr1 transcriptional regulation and Wnt signaling. *Mol Cell Biol.* 2014;34(5):917. Retraction of: Kitagawa H, Ray WJ,

- Glantschnig H, Nantermet PV, Yu Y, Leu CT, et al. *Mol Cell Biol.* 2007; 27 (21): 7486-7496.
305. Tsigos C, Chrousos G. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):865-871.
306. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer D. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(10):1010-1016.
307. Isaksson J, Nilsson K, Nyberg F, Hogmark A, Lindblad F. Cortisol levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res.* 2012;46(11):1398-1405.
308. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008;31(9):464-468.
309. Berardelli R, Karamouzis I, D'Angelo V, Zichi C, Fussotto B, Giordano R, et al. Role of mineralocorticoid receptors on the hypothalamus–pituitary–adrenal axis in humans. *Endocrine.* 2013;43(1):51-58.
310. Velders F, Kuningas M, Kumari M, Dekker M, Uitterlinden A, Kirschbaum C, et al. Genetics of cortisol secretion and depressive symptoms: a candidate gene and genome wide association approach. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(7):1053-1061.
311. Zannas A, Binder E. Gene–environment interactions at the FKBP5 locus: Sensitive periods, mechanisms and pleiotropism. *Genes Brain Behav.* 2014;13(1):25-37.
312. Binder E. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(1):186-195.
313. Isaksson J, Nilsson K, Lindblad F. The Pressure–Activation–Stress scale in relation to ADHD and cortisol. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(2):153-161.
314. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone S, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(10):1003-1019.
315. Isaksson J, Allen M, Nilsson K, Lindblad F. Polymorphisms in the FK506 binding protein 5 gene are associated with attention deficit hyperactivity disorder and diurnal cortisol levels. *Acta Paediatr.* 2015;104(9):910-915.
316. Domschke K, Reif A, Weber H, Richter J, Hohoff C, Ohrmann P, et al. Neuropeptide S receptor gene—converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry.* 2011;16(9):938-948.
317. Reinscheid R. Neuropeptide S: Anatomy, Pharmacology, Genetics and Physiological Functions. In: Civelli O, Zhou Q, editors. *Orphan G Protein-Coupled Receptors and Novel Neuropeptides.* Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 145-158.
318. Reinscheid R, Xu Y, Okamura N, Zeng J, Chung S, Pai R, et al. Pharmacological characterization of human and murine neuropeptide s receptor variants. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(3):1338-1345.

319. Dannlowski U, Kugel H, Franke F, Stuhrmann A, Hohoff C, Zwanzger P, et al. Neuropeptide-S (NPS) receptor genotype modulates basolateral amygdala responsiveness to aversive stimuli. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(9):1879-1885.
320. Glotzbach-Schoon E, Andreatta M, Reif A, Ewald H, Tröger C, Baumann C, et al. Contextual fear conditioning in virtual reality is affected by 5HTTLPR and NPSR1 polymorphisms: effects on fear-potentiated startle. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:31.
321. Raczka K, Gartmann N, Mechias M, Reif A, Büchel C, Deckert J, et al. A neuropeptide S receptor variant associated with overinterpretation of fear reactions: a potential neurogenetic basis for catastrophizing. *Mol Psychiatry*. 2010;15(11):1067-1074.
322. Tupak S, Reif A, Pauli P, Dresler T, Herrmann M, Domschke K, et al. Neuropeptide S receptor gene: fear-specific modulations of prefrontal activation. *Neuroimage*. 2013;66:353-360.
323. Donner J, Haapakoski R, Ezer S, Melén E, Pirkola S, Gratacòs M, et al. Assessment of the neuropeptide S system in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;68(5):474-483.
324. Okamura N, Hashimoto K, Iyo M, Shimizu E, Dempfle A, Friedel S, et al. Gender-specific association of a functional coding polymorphism in the Neuropeptide S receptor gene with panic disorder but not with schizophrenia or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(7):1444-1448.
325. Laas K, Reif A, Kiive E, Domschke K, Lesch K, Veidebaum T, et al. A functional NPSR1 gene variant and environment shape personality and impulsive action: a longitudinal study. *J Psychopharmacol*. 2014;28(3):227-236.
326. Laas K, Eensoo D, Paaver M, Lesch K, Reif A, Harro J. Further evidence for the association of the NPSR1 gene A/T polymorphism (Asn107Ile) with impulsivity and hyperactivity. *J Psychopharmacol*. 2015;29(8):878-883.
327. Davletov B, Meunier F, Ashton A, Matsushita H, Hirst W, Lelianova V, et al. Vesicle exocytosis stimulated by  $\alpha$ -latrotoxin is mediated by latrophilin and requires both external and stored  $Ca^{2+}$ . *EMBO J*. 1998;17(14):3909-3920.
328. Rahman M, Ashton A, Meunier F, Davletov B, Dolly J, Ushkaryov Y. Norepinephrine exocytosis stimulated by  $\alpha$ -latrotoxin requires both external and stored  $Ca^{2+}$  and is mediated by latrophilin, G proteins and phospholipase C. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;354(1381):379-386.
329. Silva J, Lelianova V, Hopkins C, Volynski K, Ushkaryov Y. Functional cross-interaction of the fragments produced by the cleavage of distinct adhesion G-protein-coupled receptors. *J Biol Chem*. 2009;284(10):6495-6506.
330. Choudhry Z, Sengupta S, Grizenko N, Fortier M, Thakur G, Bellingham J, et al. LPHN3 and attention-deficit/hyperactivity disorder: interaction with maternal stress during pregnancy. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(8):892-902.

331. Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta M, Shively S, Stanescu H, Wallis D, et al. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(11):1053-1066.
332. Arcos-Burgos M, Muenke M. Toward a better understanding of ADHD: LPHN3 gene variants and the susceptibility to develop ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2010;2(3):139-147.
333. Acosta M, Vélez J, Bustamante M, Balog J, Arcos-Burgos M, Muenke M. A two-locus genetic interaction between LPHN3 and 11q predicts ADHD severity and long-term outcome. *Transl Psychiatry*. 2011;1(7):17.
334. Ribases M, Ramos-Quiroga J, Sanchez-Mora C, Bosch R, Richarte V, Palomar G, et al. Contribution of LPHN3 to the genetic susceptibility to ADHD in adulthood: a replication study. *Genes Brain Behav*. 2011;10(2):149-157.
335. Hwang I, Lim M, Kwon H, Jin H. Association of LPHN3 rs6551665 A/G polymorphism with attention deficit and hyperactivity disorder in Korean children. *Gene*. 2015;566(1):68-73.
336. Garbutt J, Van Kammen D. The interaction between GABA and dopamine: implications for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1983;9(3):336-353.
337. Santiago M, Machado A, Cano J. Regulation of the prefrontal cortical dopamine release by GABA A and GABA B receptor agonists and antagonists. *Brain Res*. 1993;630(1):28-31.
338. van der Kooij M, Glennon J. Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(4):597-618.
339. Ueda Y, Willmore L. Hippocampal  $\gamma$ -aminobutyric acid transporter alterations following focal epileptogenesis induced in rat amygdala. *Brain Res Bull*. 2000;52(5):357-361.
340. Guastella J, Nelson N, Nelson H, Czyzyk L, Keynan S, Miedel M, et al. Cloning and expression of a rat brain GABA transporter. *Science*. 1990;249(4974):1303-1306.
341. Chiu C, Jensen K, Sokolova I, Wang D, Li M, Deshpande P, et al. Number, density, and surface/cytoplasmic distribution of GABA transporters at presynaptic structures of knock-in mice carrying GABA transporter subtype 1-green fluorescent protein fusions. *J Neurosci*. 2002;22(23):10251-10266.
342. Yang P, Cai G, Cai Y, Fei J, Liu G. Gamma aminobutyric acid transporter subtype 1 gene knockout mice: a new model for attention deficit/hyperactivity disorder. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2013;45(7):578-585.
343. Chen L, Yang X, Zhou X, Wang C, Gong X, Chen B, et al. Hyperactivity and impaired attention in Gamma aminobutyric acid transporter subtype 1 gene knockout mice. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;27(6):368-374.
344. Hirano S, Takeichi M. Cadherins in brain morphogenesis and wiring. *Physiol Rev*. 2012;92(2):597-634.

345. Rivero O, Sich S, Popp S, Schmitt A, Franke B, Lesch K. Impact of the ADHD-susceptibility gene CDH13 on development and function of brain networks. *Euro Neuropsychopharmacol.* 2013;23(6):492-507.
346. Arias-Vásquez A, Altink M, Rommelse N, Slaats-Willemse D, Buschgens C, Fliers E, et al. CDH13 is associated with working memory performance in attention deficit/hyperactivity disorder. *Genes Brain Behav.* 2011;10(8):844-851.
347. Doyle A, Faraone S, McGrath L, Thermenos H, Juelich R, Chaponis J, et al. Multivariate association of CDH13 variants and cortical thickness in ADHD. *Biol Psychiatry.* 2014;75:347S.
348. Edwards A, Aliev F, Bierut L, Bucholz K, Edenberg H, Hesselbrock V, et al. Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence. *Psychiatr Genet.* 2012;22(1):31-41.
349. Hart A, Engelhardt B, Wardle M, Sokoloff G, Stephens M, de Wit H, et al. Genome-wide association study of d-amphetamine response in healthy volunteers identifies putative associations, including cadherin 13 (CDH13). *PLoS One.* 2012;7(8):e42646.
350. Mavroconstanti T, Halmøy A, Haavik J. Decreased serum levels of adiponectin in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 2014;216(1):123-130.
351. Neale B, Medland S, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch K, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(9):884-897.
352. Treutlein J, Cichon S, Ridinger M, Wodarz N, Soyka M, Zill P, et al. Genome-wide association study of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(7):773-784.
353. Uhl G, Drgon T, Johnson C, Li C, Contoreggi C, Hess J, et al. Molecular genetics of addiction and related heritable phenotypes: genome-wide association approaches identify "connectivity constellation" and drug target genes with pleiotropic effects. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1141:318-381.
354. Uhl G, Drgon T, Liu Q, Johnson C, Walther D, Komiyama T, et al. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(3):345-355.
355. Yang J, Wang S, Yang Z, Hodgkinson C, Iarikova P, Ma J, et al. The contribution of rare and common variants in 30 genes to risk nicotine dependence. *Mol Psychiatry.* 2015;20(11):1467-1478.
356. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker S, Banaschewski T, Biederman J, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(8):1392-1398.
357. Rivero O, Selten M, Sich S, Popp S, Bacmeister L, Amendola E, et al. Cadherin-13, a risk gene for ADHD and comorbid disorders, impacts GABAergic function in hippocampus and cognition. *Transl Psychiatry.* 2015;5:655.

358. Snyder S, Jaffrey S, Zakhary R. Nitric oxide and carbon monoxide: parallel roles as neural messengers. *Brain Res Brain Res Rev.* 1998;26(2-3):167-175.
359. Reif A, Herterich S, Strobel A, Ehli A, Saur D, Jacob C, et al. A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Mol Psychiatry.* 2006;11(3):286-300.
360. Reif A, Jacob C, Rujescu D, Herterich S, Lang S, Gutknecht L, et al. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(1):41-50.
361. Freudenberg F, Althoff A, Reif A. Neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and its adaptor, NOS1AP, as a genetic risk factors for psychiatric disorders. *Genes Brain Behav.* 2015;14(1):46-63.
362. Weber H, Kittel-Schneider S, Heupel J, Weißflog L, Kent L, Freudenberg F, et al. On the role of NOS1 ex1f-VNTR in ADHD-allelic, subgroup, and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015 Epub 18 Jun 2015.
363. Mooney M, McWeeney S, Faraone S, Hinney A, Hebebrand J, Nigg J, et al. Pathway analysis in attention deficit hyperactivity disorder: An ensemble approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016;171(6):815-826.
364. Gillis J, Gilger J, Pennington B, DeFries J. Attention deficit disorder in reading-disabled twins: evidence for a genetic etiology. *J Abnorm Child Psychol.* 1992;20(3):303-315.
365. Gjone H, Stevenson J, Sundet J. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(5):588-598.
366. Goodman R, Stevenson J. A twin study of hyperactivity--I. An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter teacher and parent questionnaires. *J Child Psychol Psychiatry.* 1989;30(5):671-689.
367. Hudziak JJ, Rudiger LP, Neale MC, Heath AC, Todd RD. A twin study of inattentive, aggressive, and anxious/depressed behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(4):469-476.
368. Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(6):737-744.
369. Martin N, Scourfield J, McGuffin P. Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. *Br J Psychiatry.* 2002;180:260-265.
370. Matheny AP, Brown AM. Activity, motor coordination and attention: individual differences in twins. *Percept Mot Skills.* 1971;32(1):151-158.
371. Nadder TS, Silberg JL, Eaves LJ, Maes HH, Meyer JM. Genetic effects on ADHD symptomatology in 7- to 13-year-old twins: results from a telephone survey. *Behav Genet.* 1998;28(2):83-99.



372. Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels M, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: I. cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;117B(1):102-113.
373. Schmitz S, Fulker DW, Mrazek DA. Problem behavior in early and middle childhood: an initial behavior genetic analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* 1995;36(8):1443-1458.
374. Sherman DK, Iacono WG, McGue MK. Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(6):745-753.
375. Silberg J, Rutter M, Meyer J, Maes H, Hewitt J, Simonoff E, et al. Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins. *J Child Psychol Psychiatry.* 1996;37(7):803-816.
376. Stevenson J. Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. *Behav Genet.* 1992;22(3):337-344.
377. Thapar A, Hervas A, McGuffin P. Childhood hyperactivity scores are highly heritable and show sibling competition effects: twin study evidence. *Behav Genet.* 1995;25(6):537-544.
378. Thapar A, Harrington R, Ross K, McGuffin P. Does the definition of ADHD affect heritability? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(12):1528-1536.
379. Willcutt EG, Pennington BF, DeFries JC. Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *J Abnorm Child Psychol.* 2000;28(2):149-159.
380. Willerman L. Activity level and hyperactivity in twins. *Child Dev.* 1973;44(2):288-293.
381. Coolidge F, Thede L, Young S. Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. *Dev Neuropsychol.* 2000;17(3):273-287.
382. Edelbrock C, Rende R, Plomin R, Thompson L. A twin study of competence and problem behavior in childhood and early adolescence. *J Child Psychol Psychiatry.* 1995;36:775-785.
383. Cantwell D. Genetics of hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry.* 1975;16(3):261-264.
384. Morrison J, Stewart M. The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;28(6):888-891.
385. Nierenberg A, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski S, Otto M, Simon N, et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1467-1473.

386. Kessler R, Chiu W, Jin R, Ruscio A, Shear K, Walters E. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):415-424.
387. Goodman D. Differential diagnosis of adult attention deficit/ hyperactivity disorder: Treatment options and comorbidity considerations. *CNS Spectr*. 2009;14(6):1-14.
388. Ibiloglu A, Atli A, Bulut M, Gunes M, Demir S, Kaya M, et al. Evaluation of Risk Factors for ADHD and Co-Morbid Psychiatric Disorders Among the Parents of Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2016. Epub 23 Dec 2016.
389. Farokhzadi F, Mohammadi M, Alipour A, Rostami R, Dehestani M. Substance abuse disorders in the parents of ADHD children, and parents of normal children. *Acta Med Iran*. 2012;50(5):319.
390. Wilens T, Haheesy A, Biederman J, Bredin E, Tanguay S, Kwon A, et al. Influence of parental SUD and ADHD on ADHD in their offspring: preliminary results from a pilot-controlled family study. *Am J Addict*. 2005;14(2):179-187.
391. Parvaresh N, Mazhari S, Mohamadi N. Evaluation of the Prevalence of Drug Abuse and Smoking in Parents of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Addict Health*. 2016;8(1):41-48.
392. Linnet K, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen T, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1028-1040.
393. Ghassabian A, Henrichs J, Tiemeier H. Impact of mild thyroid hormone deficiency in pregnancy on cognitive function in children: lessons from the Generation R Study. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(2):221-232.
394. Vermiglio F, Lo Presti V, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6054-6060.
395. Modesto T, Tiemeier H, Peeters R, Jaddoe V, Hofman A, Verhulst F, et al. Maternal Mild Thyroid Hormone Insufficiency in Early Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. *JAMA Pediatr*. 2015;169(9):838-845.
396. Siesser W, Zhao J, Miller L, Cheng S, McDonald M. Transgenic mice expressing a human mutant beta1 thyroid receptor are hyperactive, impulsive, and inattentive. *Genes Brain Behav*. 2006;5(3):282-297.
397. Schlotz W, Jones A, Phillips D, Gale C, Robinson S, Godfrey K. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(5):594-602.

398. Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen T, Olsen J, Obel C, Taanila A, et al. Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(3):550-557.
399. Rodriguez A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(2):134-143.
400. Udagawa J, Hatta T, Hashimoto R, Otani H. Roles of leptin in prenatal and perinatal brain development. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2007;47(3):77-83.
401. Arpino C, Marzio M, D'Argenzio L, Longo B, Curatolo P. Exanthematic diseases during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur J Paediatr Neurol*. 2005;9(5):363-365.
402. Mann J, McDermott S. Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children? *J Atten Disord*. 2011;15(8):667-673.
403. Pineda D, Palacio L, Puerta I, Merchan V, Arango C, Galvis A, et al. Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder: study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16(5):337-346.
404. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2014;133(1):14-22.
405. Dombrowski S, Martin R, Huttunen M. Association between maternal fever and psychological/behavior outcomes: a hypothesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(11):905-910.
406. Willcutt E, Doyle E, Nigg J, Faraone S, Pennington B. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1336-1346.
407. Werenberg D, Nybo A, Hvolby A, Garne E, Kragh P, Berg-Beckhoff G. Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(4):540-548.
408. Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer M, Faraone S. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2002;23(1):16-22.
409. Hack M, Youngstrom E, Cartar L, Schluchter M, Taylor H, Flannery D, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics*. 2004;114(4):932-940.
410. Indredavik M, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S, Fayers P, Brubakk A. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(5):445-450.
411. Saigal S, Pinelli J, Hoult L, Kim M, Boyle M. Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):969-975.

412. Boksa P, El-Khodor B. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003;27(1-2):91-101.
413. Larsson H, Eaton W, Madsen K, Vestergaard M, Olesen A, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol.* 2005;161(10):916-928.
414. Odd D, Rasmussen F, Gunnell D, Lewis G, Whitelaw A. A cohort study of low Apgar scores and cognitive outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):115-120.
415. Li J, Olsen J, Vestergaard M, Obel C. Low Apgar scores and risk of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr.* 2011;158(5):775-779.
416. Grizenko N, Eberle M, Fortier M, Côté-Corriveau G, Jolicoeur C, Joobor R. Apgar Scores Are Associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptom Severity. *Can J Psychiatry.* 2016;61(5):283-290.
417. Botting N, Powls A, Cooke R, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997;38(8):931-941.
418. Breslau N, Chilcoat H. Psychiatric sequelae of low birth weight at 11 years of age. *Biol Psychiatry.* 2000;47(11):1005-1011.
419. Heinonen K, Raikkonen K, Pesonen A, Andersson S, Kajantie E, Eriksson J, et al. Trajectories of growth and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2011;11:84.
420. Lahti J, Räikkönen K, Kajantie E, Heinonen K, Pesonen A, Järvenpää A, et al. Small body size at birth and behavioural symptoms of ADHD in children aged five to six years. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006;47(11):1167-1174.
421. Nigg J, Breslau N. Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(3):362-369.
422. Pettersson E, Sjölander A, Almqvist C, Anckarsäter H, D'Onofrio B, Lichtenstein P, et al. Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: a within-twin pair analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56(4):453-459.
423. Hatch B, Healey D, Halperin J. Associations between birth weight and attention-deficit/hyperactivity disorder symptom severity: indirect effects via primary neuropsychological functions. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(4):384-392.
424. Swanson J, Wadhwa P. Developmental origins of child mental health disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008;49(10):1009-1019.
425. Anderson P, De Luca C, Hutchinson E, Spencer-Smith M, Roberts G, Doyle L, et al. Attention problems in a representative sample of extremely preterm/extremely low birth weight children. *Dev Neuropsychol.* 2011;36(1):57-73.

426. Böhm B, Katz-Salamon M. Cognitive development at 5.5 years of children with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(2):101-105.
427. Murphy B, Inder T, Huppi P, Warfield S, Zientara G, Kikinis R, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics.* 2001;107(2):217-221.
428. Halmoy A, Klungsoyr K, Skjaerven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2012;71(5):474-481.
429. Harris M, Voigt R, Barbaresi W, Voge G, Killian J, Weaver A, et al. ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: a population-based birth cohort. *Pediatrics.* 2013;132(3):630-636.
430. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen A, Andersson S, Kajantie E, Eriksson J, et al. Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: a longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2010;10:91.
431. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsál K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics.* 2011;127(4):874-882.
432. Lindström K, Fernell E, Westgren M. Developmental data in preschool children born after prolonged pregnancy. *Acta Paediatr.* 2005;94(9):1192-1197.
433. Getahun D, Rhoads G, Demissie K, Lu S, Quinn V, Fassett M, et al. In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2013;131(1):53-61.
434. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Cebioglu M, Morelli M, Herrera-Marschitz M. Birth asphyxia as the major complication in newborns: moving towards improved individual outcomes by prediction, targeted prevention and tailored medical care. *EPMA J.* 2011;2(2):197-210.
435. Tiesler C, Chen C, Sausenthaler S, Herbarth O, Lehmann I, Schaaf B, et al. Passive smoking and behavioural problems in children: results from the LISApplus prospective birth cohort study. *Environ Res.* 2011;111(8):1173-1179.
436. Abbott L, Winzer-Serhan U. Smoking during pregnancy: lessons learned from epidemiological studies and experimental studies using animal models. *Crit Rev Toxicol.* 2012;42(4):279-303.
437. Rosenthal D, Weitzman M. Examining the effects of intrauterine and postnatal exposure to tobacco smoke on childhood cognitive and behavioral development. *Int J Ment Health.* 2011;40(1):39-64.
438. Behnke M, Smith V, Committee on Substance Abuse, Committee on Fetus and Newborn. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics.* 2013;131(3):1009-1024.

439. Banerjee T, Middleton F, Faraone S. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 2007;96(9):1269-1274.
440. Latimer K, Wilson P, Kemp J, Thompson L, Sim F, Gillberg C, et al. Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors. *Child Care Health Dev.* 2012;38(5):611-628.
441. Pauly J, Slotkin T. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. *Acta Paediatr.* 2008;97(10):1331-1337.
442. Gatzke-Kopp L, Beauchaine T. Direct and passive prenatal nicotine exposure and the development of externalizing psychopathology. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2007;38(4):255-269.
443. Nomura Y, Marks D, Halperin J. Prenatal exposure to maternal and paternal smoking on attention deficit hyperactivity disorders symptoms and diagnosis in offspring. *J Nerv Ment Dis.* 2010;198(9):672-678.
444. Keyes K, Smith G, Susser E. Associations of prenatal maternal smoking with offspring hyperactivity: causal or confounded? *Psychol Med.* 2014;44(4):857-867.
445. D'Onofrio B, Van Hulle C, Waldman I, Rodgers J, Harden K, Rathouz P, et al. Smoking during pregnancy and offspring externalizing problems: an exploration of genetic and environmental confounds. *Dev Psychopathol.* 2008;20(1):139-164.
446. Obel C, Zhu J, Olsen J, Breining S, Li J, Gronborg T, et al. The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy - a re-examination using a sibling design. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(4):532-537.
447. Streissguth A, Barr H, Sampson P, Bookstein F. Prenatal alcohol and offspring development: the first fourteen years. *Drug Alcohol Depend.* 1994;36(2):89-99.
448. Mick E, Biederman J, Faraone S, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(4):378-385.
449. Knopik V, Sparrow E, Madden P, Bucholz K, Hudziak J, Reich W, et al. Contributions of parental alcoholism, prenatal substance exposure, and genetic transmission to child ADHD risk: a female twin study. *Psychol Med.* 2005;35(5):625-635.
450. Goodlett C, Horn K. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Res Health.* 2001;25(3):175-184.
451. Wang J, Haj-Dahmane S, Shen R. Effects of prenatal ethanol exposure on the excitability of ventral tegmental area dopamine neurons in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319(2):857-863.
452. Boyd T, Ernhart C, Greene T, Sokol R, Martier S. Prenatal alcohol exposure and sustained attention in the preschool years. *Neurotoxicol Teratol.* 1991;13(1):49-55.
453. Leech S, Richardson G, Goldschmidt L, Day N. Prenatal substance exposure: effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicol Teratol.* 1999;21(2):109-118.

454. Han J, Kwon H, Ha M, Paik K, Lim M, Gyu Lee S, et al. The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study. *Psychiatry Res.* 2015;225(1-2):164-168.
455. Eriksson M, Jonsson B, Steneroth G, Zetterstrom R. Amphetamine abuse during pregnancy: environmental factors and outcome after 14-15 years. *Scand J Public Health.* 2000;28(2):154-157.
456. Linares T, Singer L, Kirchner H, Short E, Min M, Hussey P, et al. Mental health outcomes of cocaine-exposed children at 6 years of age. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(1):85-97.
457. Ornoy A, Michailovskaya V, Lukashov I, Bar-Hamburger R, Harel S. The developmental outcome of children born to heroin-dependent mothers, raised at home or adopted. *Child Abuse Negl.* 1996;20(5):385-396.
458. Williams J, Ross L. Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007;16(4):243-253.
459. Hu S, Sheng W, Lokensgard J, Peterson P. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons. *Neuropharmacology.* 2002;42(6):829-836.
460. Vathy I. Prenatal opiate exposure: long-term CNS consequences in the stress system of the offspring. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27(1-2):273-283.
461. Ornoy A, Daka L, Goldzweig G, Gil Y, Mjen L, Levit S, et al. Neurodevelopmental and psychological assessment of adolescents born to drug-addicted parents: effects of SES and adoption. *Child Abuse Negl.* 2010;34(5):354-368.
462. Bekkhus M, Skjøthaug T, Nordhagen R, Borge A. Intrauterine exposure to caffeine and inattention/overactivity in children. *Acta Paediatr.* 2010;99(6):925-928.
463. Linnet K, Wisborg K, Secher N, Thomsen P, Obel C, Dalsgaard S, et al. Coffee consumption during pregnancy and the risk of hyperkinetic disorder and ADHD: a prospective cohort study. *Acta Paediatr.* 2009;98(1):173-179.
464. Barr H, Streissguth A. Caffeine use during pregnancy and child outcome: a 7-year prospective study. *Neurotoxicol Teratol.* 1991;13(4):441-448.
465. Loomans E, Hofland L, Van der Stelt O, Van der Wal M, Koot H, Van den Bergh B, et al. Caffeine intake during pregnancy and risk of problem behavior in 5-to 6-year-old children. *Pediatrics.* 2012;130(2):305-313.
466. Pasker-de Jong P, Zielhuis G, van Gelder M, Pellegrino A, Gabreëls F, Eskes T. Antihypertensive treatment during pregnancy and functional development at primary school age in a historical cohort study. *BJOG.* 2010;117(9):1080-1086.
467. Figueroa R. Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31(8):641-648.

468. Froehlich T, Anixt J, Loe I, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman R. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13(5):333-344.
469. Nulman I, Rovet J, Stewart D, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry.* 2002;159(11):1889-1895.
470. Oberlander T, Reebye P, Misri S, Papsdorf M, Kim J, Grunau R. Externalizing and attentional behaviors in children of depressed mothers treated with a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(1):22-29.
471. Wigle D. Child health and the environment. Oxford: Oxford University Press; 2003.
472. Nigg J. What causes ADHD? Understanding what goes wrong and why. New York: Guilford Press; 2006.
473. Cho S, Kim B, Hong Y, Shin M, Yoo H, Kim J, et al. Effect of environmental exposure to lead and tobacco smoke on inattentive and hyperactive symptoms and neurocognitive performance in children. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51(9):1050-1057.
474. Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, Fabritius K, Schlumpf M, Krebs R, et al. Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res.* 2010;110(5):476-483.
475. Nigg J, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51(1):58-65.
476. Farias A, Cunha A, Benko C, McCracken J, Costa M, Farias L, et al. Manganese in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: relationship with methylphenidate exposure. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20(2):113-118.
477. Menezes-Filho J, Bouchard M, Sarcinelli PdN, Moreira J. Manganese exposure and the neuropsychological effect on children and adolescents: a review. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;26(6):541-548.
478. Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH, et al. Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology.* 2009;30(1):31-36.
479. Schober SE, Sinks TH, Jones RL, Bolger PM, McDowell M, Osterloh J, et al. Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999-2000. *JAMA.* 2003;289(13):1667-1674.



480. Heron J, Golding J. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*. 2004;114(3):577-583.
481. Sagiv S, Thurston S, Bellinger D, Tolbert P, Altshul L, Korrick S. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol*. 2010;171(5):593-601.
482. Lee D, Jacobs D, Porta M. Association of serum concentrations of persistent organic pollutants with the prevalence of learning disability and attention deficit disorder. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(7):591-596.
483. Eubig P, Aguiar A, Schantz S. Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect*. 2010;118(12):1654-1667.
484. Marks A, Harley K, Bradman A, Kogut K, Barr D, Johnson C, et al. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*. 2010;118(12):1768-1774.
485. Bouchard M, Bellinger D, Wright R, Weisskopf M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*. 2010;125(6):1270-1277.
486. Rauh V, Garfinkel R, Perera F, Andrews H, Hoepner L, Barr D, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. 2006;118(6):1845-1859.
487. Engel S, Miodovnik A, Canfield R, Zhu C, Silva M, Calafat A, et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ Health Perspect*. 2010;118(4):565.
488. Kim B-N, Cho S-C, Kim Y, Shin M-S, Yoo H-J, Kim J-W, et al. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry*. 2009;66(10):958-963.
489. Chen T, Yang W, Li Y, Chen X, Xu S. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate impairs neurodevelopment: inhibition of proliferation and promotion of differentiation in PC12 cells. *Toxicol Lett*. 2011;201(1):34-41.
490. Hoffman K, Webster T, Weisskopf M, Weinberg J, Vieira V. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in US children 12-15 years of age. *Environ Health Perspect*. 2010;118(12):1762.
491. Johansson N, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *Neurotoxicology*. 2008;29(1):160-169.
492. Johansson N, Eriksson P, Viberg H. Neonatal exposure to PFOS and PFOA in mice results in changes in proteins which are important for neuronal growth and synaptogenesis in the developing brain. *Toxicol Sci*. 2009;108(2):412-418.

493. Juneja M, Jain R, Singh V, Mallika V. Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatr.* 2010;47(11):955-958.
494. Menegassi M, Mello ED, Guimarães LR, Matte BC, Driemeier F, Pedroso GL, et al. Food intake and serum levels of iron in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(2):132-138.
495. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(12):1113-1115.
496. Calarge C, Farmer C, DiSilvestro R, Arnold LE. Serum ferritin and amphetamine response in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20(6):495-502.
497. Oner P, Oner O. Relationship of ferritin to symptom ratings children with attention deficit hyperactivity disorder: effect of comorbidity. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008;39(3):323-330.
498. Oner O, Alkar OY, Oner P. Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int.* 2008;50(1):40-44.
499. Cortese S, Konofal E, Bernardina BD, Mouren MC, Lecendreux M. Sleep disturbances and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009;18(7):393-399.
500. Oner O, Oner P, Bozkurt OH, Odabas E, Keser N, Karadag H, et al. Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2010;41(4):441-447.
501. Oner P, Oner O, Azik FM, Cop E, Munir KM. Ferritin and hyperactivity ratings in attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Int.* 2012;54(5):688-692.
502. Donfrancesco R, Parisi P, Vanacore N, Martines F, Sargentini V, Cortese S. Iron and ADHD: time to move beyond serum ferritin levels. *J Atten Disord.* 2013;17(4):347-357.
503. Lahat E, Heyman E, Livne A, Goldman M, Berkovitch M, Zachor D. Iron deficiency in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(9):530-533.
504. Millichap JG, Yee MM, Davidson SI. Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol.* 2006;34(3):200-203.
505. Kwon HJ, Lim MH, Ha M, Kim EJ, Yoo SJ, Kim JW, et al. Transferrin in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig.* 2011;8(4):366-371.
506. Abou-Khadra MK, Amin OR, Shaker OG, Rabah TM. Parent-reported sleep problems, symptom ratings, and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a case control study. *BMC Pediatr.* 2013;13:217.

507. Percinel I, Yazici KU, Ustundag B. Iron Deficiency Parameters in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016;47(2):259-269.
508. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet.* 2008;372(9645):1251-1262.
509. Tiwari BD, Godbole MM, Chattopadhyay N, Mandal A, Mithal A. Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged iodine deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(5):782-786.
510. Huda SN, Grantham-McGregor SM, Tomkins A. Cognitive and motor functions of iodine-deficient but euthyroid children in Bangladesh do not benefit from iodized poppy seed oil (Lipiodol). *J Nutr.* 2001;131(1):72-77.
511. van den Briel T, West CE, Bleichrodt N, van de Vijver FJ, Ategbo EA, Hautvast JG. Improved iodine status is associated with improved mental performance of schoolchildren in Benin. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5):1179-1185.
512. Zimmermann MB, Connolly K, Bozo M, Bridson J, Rohner F, Grimci L. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(1):108-114.
513. Gordon RC, Rose MC, Skeaff SA, Gray AR, Morgan KM, Ruffman T. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1264-1271.
514. Kanik Yuksek S, Ayca Z, Oner O. Evaluation of Iodine Deficiency in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(1):61-66.
515. Kiddie JY, Weiss MD, Kitts DD, Levy-Milne R, Wasdell MB. Nutritional status of children with attention deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *Int J Pediatr.* 2010;2010:767318.
516. Starobrat-Hermelin B. [The effect of deficiency of selected bioelements on hyperactivity in children with certain specified mental disorders]. *Ann Acad Med Stetin.* 1998;44:297-314.
517. Sinn N. Nutritional and dietary influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Rev.* 2008;66(10):558-568.
518. Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(4):619-627.
519. Lepping P, Huber M. Role of zinc in the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder: implications for research and treatment. *CNS Drugs.* 2010;24(9):721-728.
520. Zeman M, Jirak R, Vecka M, Raboch J, Zak A. N-3 polyunsaturated fatty acids in psychiatric diseases: Mechanisms and clinical data. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33(8).

521. LaChance L, McKenzie K, Taylor VH, Vigod SN. Omega-6 to Omega-3 Fatty Acid Ratio in Patients with ADHD: A Meta-Analysis. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(2):87-96.
522. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev*. 2014;34(6):496-505.
523. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol*. 2011;44(2):203-215.
524. Howard AL, Robinson M, Smith GJ, Ambrosini GL, Piek JP, Oddy WH. ADHD is associated with a "Western" dietary pattern in adolescents. *J Atten Disord*. 2011;15(5):403-411.
525. Feingold BF. Behavioral disturbances linked to the ingestion of food additives. *Del Med J*. 1977;49(2):89-94.
526. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child*. 2004;89(6):506-511.
527. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9598):1560-1567.
528. Whitney BM, Williams RC, Eifert J, Marcy J. High pressures in combination with antimicrobials to reduce Escherichia coli O157:H7 and Salmonella Agona in apple juice and orange juice. *J Food Prot*. 2008;71(4):820-824.
529. Chen Q, Huang NN, Huang JT, Chen S, Fan J, Li C, et al. Sodium benzoate exposure downregulates the expression of tyrosine hydroxylase and dopamine transporter in dopaminergic neurons in developing zebrafish. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009;86(2):85-91.
530. Stevenson J, Sonuga-Barke E, McCann D, Grimshaw K, Parker KM, Rose-Zerilli MJ, et al. The role of histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms. *Am J Psychiatry*. 2010;167(9):1108-1115.
531. Sobotka J. Overview and Evaluation of Proposed Association Between Artificial Food Colors and Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) and Problem Behaviors in Children. *US FDA Food Advisory Committee Meeting Materials-Interim Toxicology Review Memorandum (Certified Color Additives)*. 2010 Docket N° FDA-2008-P-0349, Correspondence N° 84566, Attachment 4. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/FoodAdvisoryCommittee/UCM248102.pdf>

532. Thomas CR, Ayoub M, Rosenberg L, Robert RS, Meyer WJ. Attention deficit hyperactivity disorder & pediatric burn injury: a preliminary retrospective study. *Burns*. 2004;30(3):221-223.
533. Chou IC, Lin CC, Sung FC, Kao CH. Attention-deficit-hyperactivity disorder increases risk of bone fracture: a population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(11):1111-1116.
534. Konrad K, Gauggel S, Manz A, Scholl M. Inhibitory control in children with traumatic brain injury (TBI) and children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Brain Inj*. 2000;14(10):859-875.
535. Max JE, Lansing AE, Koele SL, Castillo CS, Bokura H, Schachar R, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents following traumatic brain injury. *Dev Neuropsychol*. 2004;25(1-2):159-177.
536. Schachar R, Levin HS, Max JE, Purvis K, Chen S. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms and response inhibition after closed head injury in children: do preinjury behavior and injury severity predict outcome? *Dev Neuropsychol*. 2004;25(1-2):179-198.
537. Adeyemo BO, Biederman J, Zafonte R, Kagan E, Spencer TJ, Uchida M, et al. Mild traumatic brain injury and ADHD: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Atten Disord*. 2014;18(7):576-584.
538. Königs M, Heij HA, van der Sluijs JA, Vermeulen RJ, Goslings JC, Luitse JS, et al. Pediatric Traumatic Brain Injury and Attention Deficit. *Pediatrics*. 2015;136(3):534-541.
539. Andrews PJ, Piper IR, Dearden NM, Miller JD. Secondary insults during intrahospital transport of head-injured patients. *Lancet*. 1990;335(8685):327-330.
540. Babikian T, Asarnow R. Neurocognitive outcomes and recovery after pediatric TBI: meta-analytic review of the literature. *Neuropsychology*. 2009;23(3):283-296.
541. Anderson V, Godfrey C, Rosenfeld JV, Catroppa C. Predictors of cognitive function and recovery 10 years after traumatic brain injury in young children. *Pediatrics*. 2012;129(2):e254-261.
542. Max JE, Arndt S, Castillo CS, Bokura H, Robin DA, Lindgren SD, et al. Attention-deficit hyperactivity symptomatology after traumatic brain injury: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(8):841-847.
543. Max JE, Schachar RJ, Levin HS, Ewing-Cobbs L, Chapman SB, Dennis M, et al. Predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder within 6 months after pediatric traumatic brain injury. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(10):1032-1040.
544. Slomine BS, Salorio CF, Grados MA, Vasa RA, Christensen JR, Gerring JP. Differences in attention, executive functioning, and memory in children with and without ADHD after severe traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11(5):645-653.

545. Wassenberg R, Max JE, Lindgren SD, Schatz A. Sustained attention in children and adolescents after traumatic brain injury: relation to severity of injury, adaptive functioning, ADHD and social background. *Brain Inj.* 2004;18(8):751-764.
546. Yang LY, Huang CC, Chiu WT, Huang LT, Lo WC, Wang JY. Association of traumatic brain injury in childhood and attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based study. *Pediatr Res.* 2016.
547. Hohman LB. Post-encephalitic behavior disorders in children. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1922;33:372-375.
548. Bender L. Postencephalitic behavior disorders in children. In: Neal J, editor. *Encephalitis: a clinical study.* New York: Grune & Stratton; 1942. p. 361-385.
549. McGavern DB, Kang SS. Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(5):318-329.
550. Bilbo SD, Schwarz JM. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(3):267-286.
551. Karachaliou M, Chatzi L, Roumeliotaki T, Kampouri M, Kyriklaki A, Koutra K, et al. Common infections with polyomaviruses and herpesviruses and neuropsychological development at 4 years of age, the Rhea birth cohort in Crete, Greece. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016.
552. Tarter KD, Simanek AM, Dowd JB, Aiello AE. Persistent viral pathogens and cognitive impairment across the life course in the third national health and nutrition examination survey. *J Infect Dis.* 2014;209(6):837-844.
553. Jonker I, Klein HC, Duivis HE, Yolken RH, Rosmalen JG, Schoevers RA. Association between exposure to HSV1 and cognitive functioning in a general population of adolescents. The TRAILS study. *PLoS One.* 2014;9(7):e101549.
554. Zhou R, Xia Q, Shen H, Yang X, Zhang Y, Xu J. Diagnosis of children's attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its association with cytomegalovirus infection with ADHD: a historical review. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):13969-13975.
555. Libbey JE, Sweeten TL, McMahan WM, Fujinami RS. Autistic disorder and viral infections. *J Neurovirol.* 2005;11(1):1-10.
556. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2008;121(2):e358-365.
557. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Stanley F, Bower C. Children diagnosed with attention deficit disorder and their hospitalisations: population data linkage study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23(11):1043-1050.
558. Waldrep DA. Two cases of ADHD following GABHS infection: a PANDAS subgroup? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(11):1273-1274.
559. Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, et al. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-

- compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(4):364-372.
560. Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, Harden E, Zaytoun A, Edge PJ, et al. Relationship of movements and behaviors to Group A Streptococcus infections in elementary school children. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):279-284.
561. Luo F, Leckman JF, Katsovich L, Findley D, Grantz H, Tucker DM, et al. Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):e578-585.
562. Smitka K, Papezova H, Vondra K, Hill M, Hainer V, Nedvidkova J. The role of "mixed" orexigenic and anorexigenic signals and autoantibodies reacting with appetite-regulating neuropeptides and peptides of the adipose tissue-gut-brain axis: relevance to food intake and nutritional status in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:483145.
563. Titulaer MJ, Dalmau J. Antibodies to NMDA receptor, blood-brain barrier disruption and schizophrenia: a theory with unproven links. *Mol Psychiatry*. 2014;19(10):1054.
564. Aureli A, Sebastiani P, Del Beato T, Marimpietri A, Melillo V, Sechi E, et al. Investigation on the possible relationship existing between the HLA-DR gene and attention deficit hyperactivity disorder and/or mental retardation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(4):985-991.
565. Lee LC, Zachary AA, Leffell MS, Newschaffer CJ, Matteson KJ, Tyler JD, et al. HLA-DR4 in families with autism. *Pediatr Neurol*. 2006;35(5):303-307.
566. Singh VK, Warren RP, Odell JD, Warren WL, Cole P. Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. *Brain Behav Immun*. 1993;7(1):97-103.
567. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. A lack of association between hyperserotonemia and the increased frequency of serum anti-myelin basic protein auto-antibodies in autistic children. *J Neuroinflammation*. 2011;8:71.
568. Vianello M, Tavolato B, Giometto B. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies and neurological disorders. *Neurol Sci*. 2002;23(4):145-151.
569. Rout UK, Mungan NK, Dhossche DM. Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21(3):141-147.
570. Özmen S, Demirci E, Öztıp DB, Kardaş F, Gökahmetoğlu S, Per H. Anti-Ganglioside, Anti-Glutamate, and Anti-Gad Antibody Levels in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Erciyes Med J*. 2015; 37(2):48-50.
571. Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosário-Campos MC, do Valle R, et al. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J Psychiatry*. 2000;157(12):2036-2038.

572. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155(2):264-271.
573. Citak EC, Gucuyener K, Karabacak NI, Serdaroglu A, Okuyaz C, Aydin K. Functional brain imaging in Sydenham's chorea and streptococcal tic disorders. *J Child Neurol*. 2004;19(5):387-390.
574. Emery ES, Vieco PT. Sydenham Chorea: magnetic resonance imaging reveals permanent basal ganglia injury. *Neurology*. 1997;48(2):531-533.
575. Faustino PC, Terreri MT, da Rocha AJ, Zappitelli MC, Lederman HM, Hilário MO. Clinical, laboratory, psychiatric and magnetic resonance findings in patients with Sydenham chorea. *Neuroradiology*. 2003;45(7):456-462.
576. Giedd J, Rapoport J, Kruesi M, Parker C, Schapiro M, Allen A, et al. Sydenham's chorea magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology*. 1995;45(12):2199-2202.
577. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):281-283.
578. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(10):1051-1062.
579. Plessen KJ, Royal JM, Peterson BS. Neuroimaging of tic disorders with co-existing attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16(1):60-70.
580. Shafritz KM, Marchione KE, Gore JC, Shaywitz SE, Shaywitz BA. The effects of methylphenidate on neural systems of attention in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):1990-1997.
581. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(12):1361-1369.
582. Church AJ, Cardoso F, Dale RC, Lees AJ, Thompson EJ, Giovannoni G. Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology*. 2002;59(2):227-231.
583. Church AJ, Dale RC, Giovannoni G. Anti-basal ganglia antibodies: a possible diagnostic utility in idiopathic movement disorders? *Arch Dis Child*. 2004;89(7):611-614.
584. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin ZH, Williams RC. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med*. 1976;144(4):1094-1110.



585. Pavone P, Bianchini R, Parano E, Incorpora G, Rizzo R, Mazzone L, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol.* 2004;30(2):107-110.
586. Dale RC, Candler PM, Church AJ, Wait R, Pocock JM, Giovannoni G. Neuronal surface glycolytic enzymes are autoantigen targets in post-streptococcal autoimmune CNS disease. *J Neuroimmunol.* 2006;172(1-2):187-197.
587. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA.* 1994;272(22):1788-1791.
588. Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology.* 2005;65(11):1701-1707.
589. Sánchez-Carpintero R, Albesa SA, Crespo N, Villoslada P, Narbona J. A preliminary study of the frequency of anti-basal ganglia antibodies and streptococcal infection in attention deficit/hyperactivity disorder. *J Neurol.* 2009;256(7):1103-1108.
590. McGrath JJ, Petersen L, Agerbo E, Mors O, Mortensen PB, Pedersen CB. A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(3):301-309.
591. Gustafsson P, Källén K. Perinatal, maternal, and fetal characteristics of children diagnosed with attention-deficit-hyperactivity disorder: results from a population-based study utilizing the Swedish Medical Birth Register. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(3):263-268.
592. Galéra C, Côté SM, Bouvard MP, Pingault JB, Melchior M, Michel G, et al. Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(12):1267-1275.
593. Chudal R, Joelsson P, Gyllenberg D, Lehti V, Leivonen S, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. Parental age and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide, population-based cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(6):487-494.e481.
594. Harden KP, Lynch SK, Turkheimer E, Emery RE, D'Onofrio BM, Slutske WS, et al. A behavior genetic investigation of adolescent motherhood and offspring mental health problems. *J Abnorm Psychol.* 2007;116(4):667-683.
595. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1429-1430.
596. Orlebeke JF, Knol DL, Boomsma DI, Verhulst FC. Frequency of parental report of problem behavior in children decreases with increasing maternal age at delivery. *Psychol Rep.* 1998;82(2):395-404.
597. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med.* 1995;332(17):1113-1117.

598. Lehti V, Niemelä S, Heinze M, Sillanmäki L, Helenius H, Piha J, et al. Childhood predictors of becoming a teenage mother among Finnish girls. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(11):1319-1325.
599. Jaffee S, Caspi A, Moffitt TE, Belsky J, Silva P. Why are children born to teen mothers at risk for adverse outcomes in young adulthood? Results from a 20-year longitudinal study. *Dev Psychopathol.* 2001;13(2):377-397.
600. Trautmann-Villalba P, Gerhold M, Laucht M, Schmidt MH. Early motherhood and disruptive behaviour in the school-age child. *Acta Paediatr.* 2004;93(1):120-125.
601. Turley RN. Are children of young mothers disadvantaged because of their mother's age or family background? *Child Dev.* 2003;74(2):465-474.
602. Shaw M, Lawlor DA, Najman JM. Teenage children of teenage mothers: psychological, behavioural and health outcomes from an Australian prospective longitudinal study. *Soc Sci Med.* 2006;62(10):2526-2539.
603. Russell G, Ford T, Rosenberg R, Kelly S. The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(5):436-445.
604. Deault LC. A systematic review of parenting in relation to the development of comorbidities and functional impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Psychiatry Hum Dev.* 2010;41(2):168-192.
605. Johnston C, Mash EJ. Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and recommendations for future research. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2001;4(3):183-207.
606. Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Almqvist C, Kuja-Halkola R, Sjölander A, et al. Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2014;43(6):1815-1824.
607. Coyne CA, Långström N, Rickert ME, Lichtenstein P, D'Onofrio BM. Maternal age at first birth and offspring criminality: using the children of twins design to test causal hypotheses. *Dev Psychopathol.* 2013;25(1):17-35.
608. Hvolgaard Mikkelsen S, Olsen J, Bech BH, Obel C. Parental age and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Int J Epidemiol.* 2016.
609. Marín AM, Seco FL, Serrano SM, García SA, Gaviria Gómez AM, Ney I. Do firstborn children have an increased risk of ADHD? *J Atten Disord.* 2014;18(7):594-597.
610. Keshavarzi Z, Bajoghli H, Mohamadi MR, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Attention deficit hyperactivity disorder in children is found to be related to the occurrence of ADHD in siblings and the male gender, but not to birth order, when compared to healthy controls. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014;18(4):272-279.
611. Berger I, Felsenthal-Berger N. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and birth order. *J Child Neurol.* 2009;24(6):692-696.

612. Mistry KB, Minkovitz CS, Strobino DM, Borzekowski DL. Children's television exposure and behavioral and social outcomes at 5.5 years: does timing of exposure matter? *Pediatrics*. 2007;120(4):762-769.
613. Stevens T, Mulrow M. There is no meaningful relationship between television exposure and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2006;117(3):665-672.
614. Obel C, Henriksen TB, Dalsgaard S, Linnet KM, Skajaa E, Thomsen PH, et al. Does children's watching of television cause attention problems? Retesting the hypothesis in a Danish cohort. *Pediatrics*. 2004;114(5):1372-1373,author reply 1373-1374.
615. Cheng S, Maeda T, Yoichi S, Yamagata Z, Tomiwa K. Early television exposure and children's behavioral and social outcomes at age 30 months. *J Epidemiol*. 2010;20(2):482-489.
616. Swing EL, Gentile DA, Anderson CA, Walsh DA. Television and video game exposure and the development of attention problems. *Pediatrics*. 2010;126(2):214-221.
617. Christakis DA, Zimmerman FJ, DiGiuseppe DL, McCarty CA. Early television exposure and subsequent attentional problems in children. *Pediatrics*. 2004;113(4):708-713.
618. Li J, Olsen J, Vestergaard M, Obel C. Attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring following prenatal maternal bereavement: a nationwide follow-up study in Denmark. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(10):747-753.
619. Martini J, Knappe S, Beesdo-Baum K, Lieb R, Wittchen HU. Anxiety disorders before birth and self-perceived distress during pregnancy: associations with maternal depression and obstetric, neonatal and early childhood outcomes. *Early Hum Dev*. 2010;86(5):305-310.
620. Merz EC, McCall RB. Behavior problems in children adopted from psychosocially depriving institutions. *J Abnorm Child Psychol*. 2010;38(4):459-470.
621. McLaughlin KA, Fox NA, Zeanah CH, Sheridan MA, Marshall P, Nelson CA. Delayed maturation in brain electrical activity partially explains the association between early environmental deprivation and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;68(4):329-336.
622. Kreppner JM, O'Connor TG, Rutter M, English and Romanian Adoptees Study Team. Can inattention/overactivity be an institutional deprivation syndrome? *J Abnorm Child Psychol*. 2001;29(6):513-528.
623. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(6):464-470.
624. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry*. 2002;159(9):1556-1562.

625. Palfrey JS, Levine MD, Walker DK, Sullivan M. The emergence of attention deficits in early childhood: a prospective study. *J Dev Behav Pediatr.* 1985;6(6):339-348.
626. Nichols P, Chen T. Minimal brain dysfunction: A prospective study. 1st ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 1981.
627. Barkley R. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: a Handbook for Diagnosis and Treatment. 2<sup>nd</sup> ed. New York: The Guilford Press; 1998.
628. Rutter M, Cox A, Tupling C, Berger M, Yule W. Attainment and adjustment in two geographical areas. *Br J Psychiatry.* 1975;126(6):493-509.
629. Offord DR, Boyle MH, Racine YA, Fleming JE, Cadman DT, Blum HM, et al. Outcome, prognosis, and risk in a longitudinal follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(5):916-923.
630. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34(11):1495-1503.
631. Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner A, Warnke A, Romanos M. Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2010;2(4):267-289.
632. Sheridan M, Drury S, McLaughlin K, Almas A. Early institutionalization: neurobiological consequences and genetic modifiers. *Neuropsychol Rev.* 2010;20(4):414-429.
633. Nigg J, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(9):863-873.
634. Wermter AK, Laucht M, Schimmelmann BG, Banaschewski T, Sonuga-Barke EJ, Rietschel M, et al. From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene x environment interaction in mental disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19(3):199-210.
635. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2016;387:1240-1250.
636. Mardomingo-Sanz M, Hidalgo-Vicario M, Fernández-Jaén A. Manual de Curso Avanzado de TDAH para Pediatras. Madrid: Ergon; 2012.
637. Bradshaw SE, Agster KL, Waterhouse BD, McGaughy JA. Age-related changes in prefrontal norepinephrine transporter density: The basis for improved cognitive flexibility after low doses of atomoxetine in adolescent rats. *Brain Res.* 2016;1641(Pt B):245-257.
638. Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:403-450.

639. Bouret S, Sara SJ. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci.* 2005;28(11):574-582.
640. McGaughy J, Ross RS, Eichenbaum H. Noradrenergic, but not cholinergic, deafferentation of prefrontal cortex impairs attentional set-shifting. *Neuroscience.* 2008;153(1):63-71.
641. Newman LA, Darling J, McGaughy J. Atomoxetine reverses attentional deficits produced by noradrenergic deafferentation of medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;200(1):39-50.
642. Newman LA, McGaughy J. Attentional effects of lesions to the anterior cingulate cortex: How prior reinforcement influences distractibility. *Behav Neuroscience.* 2011;125(3):360.
643. Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(5):422-433.
644. Russell VA. Overview of animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Protoc Neurosci.* 2011;9.35.
645. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(3):S39-S45.
646. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;69(12):e145-e157.
647. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(7):894-921.
648. Arnsten AF, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(4):356-367.
649. Arnsten AF, Li B-M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1377-1384.
650. Newman LA, McGaughy J. Adolescent rats show cognitive rigidity in a test of attentional set shifting. *Dev Psychobiol.* 2011;53(4):391-401.
651. Cain RE, Wasserman MC, Waterhouse BD, McGaughy JA. Atomoxetine facilitates attentional set shifting in adolescent rats. *Dev Cogn Neurosci.* 2011;1(4):552-559.
652. Harvey RC, Jordan CJ, Tassin DH, Moody KR, Dwoskin LP, Kantak KM. Performance on a strategy set shifting task during adolescence in a genetic model of attention deficit/hyperactivity disorder: methylphenidate vs. atomoxetine treatments. *Behav Brain Res.* 2013;244:38-47.

653. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*. 1999;283(5400):397-401.
654. Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, et al. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2):355-365.
655. Cherkasova MV, Hechtman L. Neuroimaging in attention-deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry. *Can J Psychiatry*. 2009;54(10):651-664.
656. Giedd JN, Rapoport JL. Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going? *Neuron*. 2010;67(5):728-734.
657. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*. 2011;168(11):1154-1163.
658. Depue BE, Burgess GC, Bidwell LC, Willcutt EG, Banich MT. Behavioral performance predicts grey matter reductions in the right inferior frontal gyrus in young adults with combined type ADHD. *Psychiatry Res*. 2010;182(3):231-237.
659. Shaw P, Rabin C. New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging. *Curr Psychiatry Rep*. 2009;11(5):393-398.
660. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):540-549.
661. Narr KL, Woods RP, Lin J, Kim J, Phillips OR, Del'Homme M, et al. Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(10):1014-1022.
662. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003;362(9397):1699-1707.
663. Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2011.
664. Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, et al. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(7):795-807.
665. Ivanov I, Bansal R, Hao X, Zhu H, Kellendonk C, Miller L, et al. Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(4):397-408.

666. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002;288(14):1740-1748.
667. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T, Thaden E, Cervellione KL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005;57(5):448-455.
668. Cao Q, Sun L, Gong G, Lv Y, Cao X, Shuai L, et al. The macrostructural and microstructural abnormalities of corpus callosum in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a combined morphometric and diffusion tensor MRI study. *Brain Res*. 2010;1310:172-180.
669. Kobel M, Bechtel N, Specht K, Klarhöfer M, Weber P, Scheffler K, et al. Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: does the temporal lobe play a key role? *Psychiatry Res*. 2010;183(3):230-236.
670. Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, et al. Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65(7):586-593.
671. Davenport ND, Karatekin C, White T, Lim KO. Differential fractional anisotropy abnormalities in adolescents with ADHD or schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;181(3):193-198.
672. Hamilton LS, Levitt JG, O'Neill J, Alger JR, Luders E, Phillips OR, et al. Reduced white matter integrity in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport*. 2008;19(17):1705-1708.
673. Casey B, Epstein JN, Buhle J, Liston C, Davidson MC, Tonev ST, et al. Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2007.
674. Sonuga-Barke EJ. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1231-1238.
675. Sonuga-Barke EJ. Editorial: ADHD as a reinforcement disorder—moving from general effects to identifying (six) specific models to test. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(9):917-918.
676. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(2):676-682.
677. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2007;31(7):977-986.
678. Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms

- during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr Res.* 2010;44(10):629-639.
679. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad A-M, Brammer M, Taylor E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology.* 2009;57(7-8):640-652.
680. Castellanos FX, Kelly C, Milham MP. The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability. *Can J Psychiatry.* 2009;54(10):665-672.
681. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2008;63(3):332-337.
682. Fair DA, Posner J, Nagel BJ, Bathula D, Dias TGC, Mills KL, et al. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2010;68(12):1084-1091.
683. Rubia K, Halari R, Mohammad A-M, Taylor E, Brammer M. Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;70(3):255-262.
684. Sheridan MA, Hinshaw S, D'Esposito M. Stimulant Medication and Prefrontal Functional Connectivity During Working Memory in ADHD A Preliminary Report. *J Atten Disord.* 2010;14(1):69-78.
685. Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, Del Campo N, Craig K, et al. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2009;65(7):550-555.
686. Hoekzema E, Carmona S, Tremols V, Gispert JD, Guitart M, Fauquet J, et al. Enhanced neural activity in frontal and cerebellar circuits after cognitive training in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp.* 2010;31(12):1942-1950.
687. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(49):19649-19654.
688. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent III TF, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2007.
689. Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(8):921-931.
690. Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder



- and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(3):332-340.
691. Moreno A, Duñó L, Hoekzema E, Picado M, Martín LM, Fauquet J, et al. Striatal volume deficits in children with ADHD who present a poor response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(9):805-812.
692. Bledsoe JC, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR. Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the cerebellum in children with attention-deficit/hyperactivity disorder—combined type. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(6):593-601.
693. Almeida-Montes LG, Prado-Alcántara H, Martínez-García RB, De La Torre LB, Ávila-Acosta D, Duarte MG. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations. *J Atten Disord*. 2012:1087054711434351.
694. Semrud-Clikeman M, Pliszka SR, Bledsoe J, Lancaster J. Volumetric MRI differences in treatment naïve and chronically treated adolescents with ADHD-combined type. *J Atten Disord*. 2014;18(6):511-520.
695. Bledsoe JC, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR. Anterior cingulate cortex and symptom severity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol*. 2013;122(2):558.
696. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003;362(9397):1699-1707.
697. Zhou H, Schafer RJ, Desimone R. Pulvinar-Cortex Interactions in Vision and Attention. *Neuron*. 2016;89(1):209-220.
698. Albert J, Fernández-Jaen A, Martín Fernández-Mayoralas D, López-Martin S, Fernández-Perrone AL, Calleja-Perez B, et al. [The neuroanatomy of attention deficit hyperactivity disorder: neuropsychological and clinical correlates]. *Rev Neurol*. 2016;63(2):71-78.
699. Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnoz-Bestel A, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatr Res*. 2011;69:69-76.
700. Carmona S, Proal E, Hoekzema EA, Gispert J-D, Picado M, Moreno I, et al. Ventro-striatal reductions underpin symptoms of hyperactivity and impulsivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;66(10):972-977.
701. Frodl T, Stauber J, Schaaff N, Koutsouleris N, Scheuerecker J, Ewers M, et al. Amygdala reduction in patients with ADHD compared with major depression and healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(2):111-118.
702. Lopez-Larson MP, King JB, Terry J, McGlade EC, Yurgelun-Todd D. Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 2012;204(1):32-39.
703. Sonuga-Barke E, Taylor E, Sembi S, Smith J. Hyperactivity and delay aversion—I. The effect of delay on choice. *J Child Psychol Psychiatry*. 1992;33(2):387-398.

704. Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(4):345-355.
705. Sonuga-Barke EJ. Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res*. 2002;130(1-2):29-36.
706. Sommer MA. The role of the thalamus in motor control. *Curr Opin Neurobiol*. 2003;13(6):663-670.
707. Smith A, Taylor E, Rogers JW, Newman S, Rubia K. Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43(4):529-542.
708. Cha J, Fekete T, Siciliano F, Biezonski D, Greenhill L, Pliszka SR, et al. Neural correlates of aggression in medication-naive children with ADHD: multivariate analysis of morphometry and tractography. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(7):1717-1725.
709. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(5):441-456.
710. Monastra VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(5):432-438.
711. Szuromi B, Czobor P, Komlósi S, Bitter I. P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2011;41(7):1529-1538.
712. Sjöwall D, Roth L, Lindqvist S, Thorell LB. Multiple deficits in ADHD: executive dysfunction, delay aversion, reaction time variability, and emotional deficits. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(6):619-627.
713. López-Martín S, Albert J, Fernández-Jaén A, Carretié L. Emotional response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: neural and behavioural data. *Psychol Med*. 2015;45(10):2057-2071.
714. Baroni A, Castellanos FX. Neuroanatomic and cognitive abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder in the era of 'high definition' neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:1-8.
715. Casey B, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(3):374-383.
716. Newman E, Jernigan TL, Lisdahl KM, Tamm L, Tapert SF, Potkin SG, et al. Go/No Go task performance predicts cortical thickness in the caudal inferior frontal gyrus in young adults with and without ADHD. *Brain Imaging Behav*. 2015; 10(3):880-892.
717. Batty MJ, Liddle EB, Pitiot A, Toro R, Groom MJ, Scerif G, et al. Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(3):229-238.

718. McAlonan GM, Cheung V, Chua SE, Oosterlaan J, Hung SF, Tang CP, et al. Age-related grey matter volume correlates of response inhibition and shifting in attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2009;194(2):123-129.
719. He N, Li F, Li Y, Guo L, Chen L, Huang X, et al. Neuroanatomical deficits correlate with executive dysfunction in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*. 2015;600:45-49.
720. Albert J, López-Martín S, Hinojosa JA, Carretié L. Spatiotemporal characterization of response inhibition. *Neuroimage*. 2013;76:272-281.
721. Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1248-1255.
722. Killeen PR, Russell VA, Sergeant JA. A behavioral neuroenergetics theory of ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(4):625-657.
723. Bonath B, Tegelbeckers J, Wilke M, Flechtner HH, Krauel K. Regional Gray Matter Volume Differences Between Adolescents With ADHD and Typically Developing Controls: Further Evidence for Anterior Cingulate Involvement. *J Atten Disord*. Epub 8 Jan 2016.
724. Fernández M, Hidalgo-Vicario I, Lora A, Sánchez L, Rodríguez L, Eddy L, et al. La atención primaria y el trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH). Consenso multidisciplinar y evidencias para la puesta en práctica. Madrid: ACINDES; 2009.
725. Flood E, Gajria K, Sikirica V, Dietrich C, Romero B, Harpin V, et al. The Caregiver Perspective on Paediatric ADHD (CAPP) survey: Understanding sociodemographic and clinical characteristics, treatment use and impact of ADHD in Europe. *J Affect Disord*. 2016;200:222-234.
726. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, Du Paul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011; 128(5):1007-1022.
727. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Clinical guideline. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists; 2008. Last Updated 2016.
728. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder—first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13(1):17-130.
729. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

730. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
731. Levy F. DSM-5, ICD-11, RDoC and ADHD diagnosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(12):1163-1164.
732. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. Text revision. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
733. Harris JC. New classification for neurodevelopmental disorders in DSM-5. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(2):95-97.
734. Wilson CE, Gillan N, Spain D, Robertson D, Roberts G, Murphy CM, et al. Comparison of ICD-10R, DSM-IV-TR and DSM-5 in an adult autism spectrum disorder diagnostic clinic. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(11):2515-2525.
735. Hidalgo-Vicario M, Soutullo-Esperón C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Pediatr Integral*. 2008; XII: 177-197.
736. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Coordinador Fundació Sant Joan de Déu. Guía de práctica clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18.
737. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, Du Paul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011; 128(5):1007-1022.
738. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(7):894-921.
739. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Clinical guideline. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists; 2008. Last Updated 2016.
740. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS); 2009.
741. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, Du Paul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation and treatment of

- attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011; 128(5):1007-1022.
742. Hidalgo-Vicario M, Alda-Díez J. Guía de Práctica Clínica del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y algoritmos de actuación. In: Rodríguez-Hernández P, editor. TDAH en Pediatría. Madrid: inScience Communications; 2013. p. 117-136.
743. DuPaul G, Anastopoulos A, Power T, Reid R, Ikeda M, McGoey K. Parent ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Factor structure and normative data. *J Psychopathol Behav Assess*. 1998;20(1):83-102.
744. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R, McGoey KE, Ikeda MJ. Teacher ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: Factor structure and normative data. *Psychol Assess*. 1997;9(4):436.
745. Servera M, Cardo E. [ADHD Rating Scale-IV in a sample of Spanish schoolchildren: normative data and internal consistency for teachers and parents]. *Rev Neurol*. 2006;45(7):393-399.
746. Farré-Riba A, Narbona J. [Conners' rating scales in the assessment of attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD). A new validation and factor analysis in Spanish children]. *Rev Neurol*. 1997;25(138):200-204.
747. Wolraich ML, Lambert W, Doffing MA, Bickman L, Simmons T, Worley K. Psychometric properties of the Vanderbilt ADHD diagnostic parent rating scale in a referred population. *J Pediatr Psychol*. 2003;28(8):559-568.
748. Wolraich ML, Bard DE, Neas B, Doffing M, Beck L. The psychometric properties of the Vanderbilt attention-deficit hyperactivity disorder diagnostic teacher rating scale in a community population. *J Dev Behav Pediatr*. 2013;34(2):83-93.
749. Becker SP, Langberg JM, Vaughn AJ, Epstein JN. Clinical utility of the Vanderbilt ADHD diagnostic parent rating scale comorbidity screening scales. *J Dev Behav Pediatr*. 2012;33(3):221.
750. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(5):581-586.
751. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile. Burlington, VT: University of Vermont Burlington, Department of Psychiatry; 1991.
752. Achenbach TM, Rescorla L. Manual for ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families; 2001.
753. Conners CK, Staff M. Conners' Continuous Performance Test II (CPT II). North Tonawada, NY: Multi-Health Syst Inc.; 2000.
754. Golden ZL, Golden CJ. Do early onset conduct disordered adolescents perform like brain injured or normal adolescents on cognitive tests? *Int J Neurosci*. 2001;111(1-2):109-121.

755. Lu PH, Boone KB, Cozolino L, Mitchell C. Effectiveness of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and the Meyers and Meyers recognition trial in the detection of suspect effort. *Clin Neuropsychol.* 2003;17(3):426-440.
756. Thurstone L, Yela M. *CARAS - Percepción de diferencias* [CARAS - Perception of differences]. Buenos Aires: TEA Ediciones; 1985.
757. Wechsler D. *Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants: WISC-IV*. Paris: Centre de psychologie appliquée; 1981. p. 222.
758. Rodríguez-Hernández P, Hidalgo-Vicario M. Herramientas de utilidad para evaluar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Pediatr Integral.* 2014;XVIII(9):689-692.
759. Farré-Riba A, Narbona J. Índice de hipercinesia y rendimiento escolar. Validación del cuestionario de Conners en nuestro medio. *Acta Pediatr Esp.* 1989;47:103-109.
760. Conners CK. *Conners Third Edition: Manual*. Toronto:Multi-Health Syst Inc.; 2008.
761. García-Pérez M, Magaz-Lago A. EMTDA-H. Escalas Magallanes de Evaluación del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Bizkaia (Spain): Grupo Albor-COHS; 2000.
762. Swanson J. SNAP-IV Teacher and Parent Rating Scale. In: Fine A, Kotkin R, editors. *Therapist's guide to learning and attention disorders*. New York: Academic Press; 2003. p. 487-500.
763. Reynolds CR, Kamphaus RW. *Behavior Assessment System for Children: Manual*. Circle Pines, MN: American Guidance Service. Inc; 1992.
764. Gillis JS. *Child anxiety scale*. Champaign, IL; Institute for Personality and Ability Testing; 1980.
765. Spence SH. Structure of anxiety symptoms among children: a confirmatory factor-analytic study. *J Abnorm Psychol.* 1997;106(2):280-297.
766. Spence SH. A measure of anxiety symptoms among children. *Behav Res Ther.* 1998;36(5):545-566.
767. Spence SH, Barrett PM, Turner CM. Psychometric properties of the Spence Children's Anxiety Scale with young adolescents. *J Anxiety Disord.* 2003;17(6):605-625.
768. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
769. Kovacs M. *Children's Depression Inventory Manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Syst Inc.; 1992.
770. Del Barrio V, Carrasco M. *Manual del inventario de depresión infantil CDI. Adaptación española*. Madrid: TEA-Ediciones; 2004.

771. Rodríguez-Sacristán J, Cardoze D, Rodríguez J, Gómez-Anón M, Benjumea P, Pérez J. Aspectos evaluativos en las depresiones infantiles (CEDI) modificado. *RNP*. 1984;11(3):75-84.
772. Kaufman AS, Kaufman NL. K-BIT: Kaufman brief intelligence test. Circle Pines, MN: AGS Publishing; 1990.
773. Brickenkamp R, Zillmer E. D2 Test of attention: Manual. Oxford: Hogrefe & Huber Pub.; 1998.
774. Magaz-Lago A, García-Pérez M. Escala Magallanes de Atención Visual: EMAV. Manual de Referencia. Bizkaia (Spain): Grupo Albor-COHS; 2011.
775. Cervera M, Toro J. Test de análisis de lectoescritura (a). Madrid: TEA-Ediciones; 1990.
776. Cuetos F, Ramos J, Ruano E. PROESC: batería de evaluación de los procesos de escritura. Madrid: TEA-Ediciones; 2002.
777. Cuetos R, Rodríguez B, Ruano E, Arribas D. PROLEC-R: batería de evaluación de los procesos lectores, revisada. Madrid: TEA-Ediciones; 2007.
778. Ramos J, Cuetos F. PROLEC-SE: batería de evaluación de los procesos lectores (10-16 años). Madrid: TEA-Ediciones; 2003.
779. Shaffer D, Fisher P, Lucas CP, Dulcan MK, Schwab-Stone ME. NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(1):28-38.
780. Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, Paez P, Ambrosini PJ, Tabrizi MA, et al. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview: test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(7):696-702.
781. Herjanic B, Reich W. Development of a structured psychiatric interview for children: Agreement between child and parent on individual symptoms. *J Abnorm Child Psychology*. 1982;10(3):307-324.
782. Soutullo-Esperón C, Díez-Suárez A. Manual de diagnóstico y tratamiento del TDAH. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
783. Culpepper L. Primary care treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(8):51-58.
784. Nigg JT, Tannock R, Rohde LA. What is to be the fate of ADHD subtypes? An introduction to the special section on research on the ADHD subtypes and implications for the DSM-V. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2010;39(6):723-725.

785. Ercan ES, Suren S, Bacanlı A, Yazici KU, Callı C, Ozyurt O, et al. Decreasing ADHD phenotypic heterogeneity: searching for neurobiological underpinnings of the restrictive inattentive phenotype. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(3):273-282.
786. Derefinko KJ, Adams ZW, Milich R, Fillmore MT, Lorch EP, Lynam DR. Response style differences in the inattentive and combined subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2008;36(5):745-758.
787. Doernberg E, Hollander E. Neurodevelopmental Disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. *CNS Spectr*. 2016:1-5.
788. Díez A, Soutullo C. Tratamiento no farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. In: Rodríguez-Hernández P, editor. Madrid: inScience Communications; 2013. p. 101-115.
789. Barkley R. ADHD and the Nature of Self-Control. New York: The Guildford Press; 1997.
790. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder: multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073-1086.
791. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;113(4):754-761.
792. Rodríguez-Hernández P, Criado-Gutiérrez I. Plan de Tratamiento Multimodal del TDAH. Tratamiento Psicoeducativo. *Pediatr Integral*. 2014;XVIII(9):624-633.
793. Brent DA, Kolko DJ. Psychotherapy: definitions, mechanisms of action, and relationship to etiological models. *J Abnorm Child Psychol*. 1998;26(1):17-25.
794. Mena B, Nicolau R, Salat L, Tort P, Romero R. El alumno con TDAH. Guía Práctica para Educadores. Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad. 2<sup>nd</sup> ed. Barcelona: Ediciones Mayo; 2006.
795. De Burgos R, Barrios M, Engo R, García AG, Gay E, Guijarro T. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Guía para padres y educadores. Barcelona: Editorial Glosa; 2009.
796. Orjales-Villar I. Déficit de atención con hiperactividad: manual para padres y educadores. 16<sup>th</sup> ed. Madrid: Ciencias de la Educación Preescolar y Especial; 2010.
797. Soutullo-Esperón C. Convivir con niños y adolescentes con trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). 2<sup>nd</sup> ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2008.
798. Antshel KM, Barkley R. Psychosocial interventions in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):421-437.
799. Martín-Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Acta Pediatr Esp*. 2010;68:168-172.



800. Sanders M, Mazzucchelli T, Studman L. Stepping Stones Triple P-An evidence-based positive parenting program for families with a child who has a disability: its theoretical basis and development. *J Intellect Dev Disabil.* 2004;29:1-19.
801. Hodgson K, Hutchinson AD, Denson L. Nonpharmacological treatments for ADHD: a meta-analytic review. *J Atten Disord.* 2014;18(4):275-282.
802. Fabiano GA, Pelham WE, Coles EK, Gnagy EM, Chronis-Tuscano A, O'Connor BC. A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev.* 2009;29(2):129-140.
803. Fenollar-Ivárez F, Gómez-Sánchez J, Muñoz-Ruiz A. Tratamiento no farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y su abordaje en el entorno escolar. *Rev Esp Pediatr.* 2015;71(2):90-97.
804. Rodríguez-Hernández P. Trastornos del Comportamiento. *Pediatr Integral.* 2008;XII:949-958.
805. Rodríguez-Hernández P, Barrau-Alonso V. Trastornos del Comportamiento. *Pediatr Integral.* 2012;XVI(10):760-768.
806. Rodríguez-Hernández P, Martín-Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A. El Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad. *Pediatr Integral.* 2011;XV:766-775.
807. Quintero-Gutiérrez F, Quintero-Lumbreras F, Lauffer-Correas J. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) a lo largo de la vida. Barcelona: Ed. Masson; 2009.
808. Artiles C, Jiménez J. Programa para la atención educativa al alumnado con TDAH. Canarias: Gráficas Bordón. 2006.
809. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(8):1015-1027.
810. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL, Conners CK, Arnold LE, et al. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(1):60-73.
811. García-Ron A, Blasco-Fontecilla H, Huete-Hernani B, Sabaté-Chueca J. Tratamiento farmacológico del TDAH. *Rev Esp Pediatr.* 2015;71(2):75-81.
812. Soutullo-Esperón C, Álvarez-Gómez M. Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia. *Pediatr Integral.* 2014;XVIII(9):634-642.
813. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19(4):353-364.

814. Soutullo-Esperón C, Alda-Diez J, Cantó-Diez T, Fernández-Jaén A, Figueroa-Quintana A, Fuentes-Biggi J, et al. Guía Básica de Psicofarmacología del TDAH. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. Madrid: Springer Healthcare Iberica; 2012.
815. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):1.
816. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry*. 2007;62(9):970-976.
817. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(4):395-405.
818. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(9):1364.
819. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(10):1208-1218.
820. Soutullo-Esperón C, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs*. 2013;27(9):743-751.
821. Faraone SV. Understanding the effect size of lisdexamfetamine dimesylate for treating ADHD in children and adults. *J Atten Disord*. 2012;16(2):128-137.
822. May D, Kratochvil C. Attention-deficit hyperactivity disorder: recent advances in paediatric pharmacotherapy. *Drugs*. 2010;70:15-40.
823. Faraone S, Biederman J, Morley C, Spencer T. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(9):994-1009.
824. Hoebert M, Van Der Heijden KB, Van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res*. 2009;47(1):1-7.
825. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1896-1904.

826. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(3):227-246.
827. Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Coughlin CG, Leckman JF, et al. Meta-Analysis: Risk of Tics Associated With Psychostimulant Use in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(9):728-736.
828. Arnold LE. Methylphenidate vs. amphetamine: Comparative review. *J Atten Disord*. 2000;3(4):200-211.
829. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21(9):477-492.
830. Amado-Puentes A, Gómez-Guerrero L, Muñoz-Ruiz A. Tratamiento farmacológico no estimulante en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Rev Esp Pediatr*. 2015;71(2):82-89.
831. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(8):476-495.
832. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001;108(5):83.
833. Ghuman JK, Breitborde NJ. Review: methylphenidate and atomoxetine have similar efficacy and acceptability in children and adolescents with ADHD. *Evid Based Ment Health*. 2012;15(3):74.
834. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2011;11:176.
835. Shire U.S. Inc. Intuniv<sup>TM</sup> (guanfacine) Extended Release Tablets: highlights of prescribing information [Internet]. Accessed 15 nov 2009.  
Available from:  
URL:[http://www.intuniv.com/documents/INTUNIV\\_Full\\_Prescribing\\_Information.pdf](http://www.intuniv.com/documents/INTUNIV_Full_Prescribing_Information.pdf)
836. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006;8(4):4.
837. Bangs ME, Wietecha LA, Wang S, Buchanan AS, Kelsey DK. Meta-analysis of suicide-related behavior or ideation in child, adolescent, and adult patients treated with atomoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(8):426-434.

838. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder in children and young people: clonidine. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists; 2013.
839. Childress AC, Sallee FR. Revisiting clonidine: an innovative add-on option for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Drugs Today (Barc)*. 2012;48(3):207-217.
840. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Ruginio T, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(1):74-85.e72.
841. Ming X, Mulvey M, Mohanty S, Patel V. Safety and efficacy of clonidine and clonidine extended-release in the treatment of children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorders. *Adolesc Health Med Ther*. 2011;2:105-112.
842. Sallee F, Connor DF, Newcorn JH. A review of the rationale and clinical utilization of  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity and related disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(5):308-319.
843. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J, Lyne A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;121(1):e73-e84.
844. Sallee FR, MCGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J, et al. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(2):155-165.
845. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(9):884-893.
846. Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S, et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(12):1861-1872.
847. Sikirica V, Findling RL, Signorovitch J, Erder MH, Dammerman R, Hodgkins P, et al. Comparative efficacy of guanfacine extended release versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: applying matching-adjusted indirect comparison methodology. *CNS Drugs*. 2013;27(11):943-953.
848. Tricyclic Antidepressants, Clonidine, Venlafaxine, and Modafinil for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults: A Review of the Clinical Evidence [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 21 March 2013.  
Available from:

URL:<http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/apr2013/RC0440%20Nonstimulant%20and%20modafinil%20therapy%20for%20ADHD%20final.pdf>

849. Arnsten AF. The use of  $\alpha$ -2A adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(10):1595-1605.
850. Uhlén S, Muceniece R, Rangel N, Tiger G, Wikberg JE. Comparison of the binding activities of some drugs on alpha 2A, alpha 2B and alpha 2C-adrenoceptors and non-adrenergic imidazoline sites in the guinea pig. *Pharmacol Toxicol*. 1995;76(6):353-364.
851. Arnsten AF, Jin LE. Guanfacine for the treatment of cognitive disorders: a century of discoveries at Yale. *Yale J Biol Med*. 2012;85(1):45-58.
852. Ji XH, Ji JZ, Zhang H, Li BM. Stimulation of alpha2-adrenoceptors suppresses excitatory synaptic transmission in the medial prefrontal cortex of rat. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(9):2263-2271.
853. Avery RA, Franowicz JS, Studholme C, van Dyck CH, Arnsten AF. The alpha-2A-adrenoceptor agonist, guanfacine, increases regional cerebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex of monkeys performing a spatial working memory task. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(3):240-249.
854. Ramos BP, Stark D, Verduzco L, van Dyck CH, Arnsten AF. Alpha2A-adrenoceptor stimulation improves prefrontal cortical regulation of behavior through inhibition of cAMP signaling in aging animals. *Learn Mem*. 2006;13(6):770-776.
855. Jäkälä P, Riekkinen M, Sirviö J, Koivisto E, Kejonen K, Riekkinen P. Guanfacine, but not clonidine, improves planning and working memory performance in humans. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(5):460-470.
856. Swartz BE, Kovalik E, Thomas K, Torgersen D, Mandelkern MA. The effects of an alpha-2 adrenergic agonist, guanfacine, on rCBF in human cortex in normal controls and subjects with focal epilepsy. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(3):263-275.
857. Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. *Clin Drug Investig*. 2016;36(1):1-25.
858. Bushe CJ, Savill NC. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: focus on clinical efficacy and safety. *J Psychopharmacol*. 2014;28(3):204-211.
859. Easton N, Shah YB, Marshall FH, Fone KC, Marsden CA. Guanfacine produces differential effects in frontal cortex compared with striatum: assessed by phMRI BOLD contrast. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;189(3):369-385.
860. Ruggiero S, Clavenna A, Reale L, Capuano A, Rossi F, Bonati M. Guanfacine for attention deficit and hyperactivity disorder in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(10):1578-1590.

861. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines. 3<sup>rd</sup> ed. Toronto (ON): CADDRA; 2011.  
Available from:  
URL: <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>
862. Gunstone F. Fatty acid structure. In: Gunstone F, Harwood J, Dijkstra A, editors. *The Lipid Handbook*. 2nd ed. London, UK: Chapman and Hall; 1999. p. 1-19.
863. Wood J, Enser M, Richardson R, Whittington F. Fatty acids in meat and meat products. In: Chow C, editor. *Fatty Acids in Foods and Their Health Implications*. London, UK: CRC Press; 2008. p. 87-107.
864. Ackman R. Fatty acids in fish and shellfish. In: Chow C, editor. *Fatty Acids in Foods and Their Health Implications*. London, UK: CRC Press; 2008. p. 155-185.
865. Parletta N, Milte CM, Meyer BJ. Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *J Nutr Biochem*. 2013;24(5):725-743.
866. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;75(4):259-269.
867. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233(6):674-688.
868. Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PLoS One*. 2016;11(5):1-16.
869. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(8):365-379.
870. Sinn N, Howe P. Mental health benefits of omega-3 fatty acids may be mediated by improvements in cerebral vascular function. *Biosci Hypotheses*. 2008;1(2):103-108.
871. Gillies D, Sinn J, Lad S, Leach M, Ross M. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7(1).
872. Puri BK, Martins JG. Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014;90(5):179-189.
873. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):275-289.

874. Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;75(4-5):299-308.
875. Chen J, Hsu S, Hsu C, Hwang L, Yang S. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem*. 2004;15(8):467-472.
876. Laasonen M, Hokkanen L, Leppämäki S, Tani P, Erkkilä AT. Project DyAdd: Fatty acids and cognition in adults with dyslexia, ADHD, or both. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81(1):79-88.
877. Colter AL, Cutler C, Meckling KA. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr J*. 2008;7:8.
878. Joshi K, Lad S, Kale M, Patwardhan B, Mahadik SP, Patni B, et al. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;74(1):17-21.
879. Young GS, Maharaj NJ, Conquer JA. Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids*. 2004;39(2):117-123.
880. Vancassel S, Durand G, Barthélémy C, Lejeune B, Martineau J, Guilloteau D, et al. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2001;65(1):1-7.
881. Wiest MM, German JB, Harvey DJ, Watkins SM, Hertz-Picciotto I. Plasma fatty acid profiles in autism: a case-control study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;80(4):221-227.
882. Bell JG, MacKinlay EE, Dick JR, MacDonald DJ, Boyle RM, Glen AC. Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;71(4):201-204.
883. Bell JG, Sargent JR, Tocher DR, Dick JR. Red blood cell fatty acid compositions in a patient with autistic spectrum disorder: a characteristic abnormality in neurodevelopmental disorders? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63(1-2):21-25.
884. Bu B, Ashwood P, Harvey D, King IB, Water JV, Jin LW. Fatty acid compositions of red blood cell phospholipids in children with autism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;74(4):215-221.
885. Milte CM, Sinn N, Howe PR. Polyunsaturated fatty acid status in attention deficit hyperactivity disorder, depression, and Alzheimer's disease: towards an omega-3 index for mental health? *Nutr Rev*. 2009;67(10):573-590.
886. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*. 2005;115(5):1360-1366.

887. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr.* 2007;28(2):82-91.
888. Widenhorn-Müller K, Schwanda S, Scholz E, Spitzer M, Bode H. Effect of supplementation with long-chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2014;91(1):49-60.
889. Gow RV, Vallee-Tourangeau F, Crawford MA, Taylor E, Ghebremeskel K, Bueno AA, et al. Omega-3 fatty acids are inversely related to callous and unemotional traits in adolescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013;88(6):411-418.
890. Raine A, Portnoy J, Liu J, Mahoomed T, Hibbeln JR. Reduction in behavior problems with omega-3 supplementation in children aged 8–16 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled, stratified, parallel-group trial. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56(5):509-520.
891. Gow RV, Hibbeln JR, Parletta N. Current evidence and future directions for research with omega-3 fatty acids and attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(2):133-138.
892. Ng K-H, Meyer BJ, Reece L, Sinn N. Dietary PUFA intakes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Br J Nutr.* 2009;102(11):1635-1641.
893. Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, Lambert GH, Wagner GC. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73(5):379-384.
894. Richardson AJ, Ross MA. Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000;63(1-2):1-9.
895. Wall R, Marques TM, O'Sullivan O, Ross RP, Shanahan F, Quigley EM, et al. Contrasting effects of *Bifidobacterium breve* NCIMB 702258 and *Bifidobacterium breve* DPC 6330 on the composition of murine brain fatty acids and gut microbiota. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(5):1278-1287.
896. Willemsen LE, Koetsier MA, Balvers M, Beermann C, Stahl B, van Tol EA. Polyunsaturated fatty acids support epithelial barrier integrity and reduce IL-4 mediated permeability in vitro. *Eur J Nutr.* 2008;47(4):183-191.
897. Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res.* 2015;77(6):823-828.



898. Barragán E, Breuer D, Döpfner M. Efficacy and Safety of Omega-3/6 Fatty Acids, Methylphenidate, and a Combined Treatment in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2014;31.
899. Behdani F, Hebrani P, Naseraee A, Haghighi MB, Akhavanrezayat A. Does omega-3 supplement enhance the therapeutic results of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder patients? *J Res Med Sci*. 2013;18(8):653-658.
900. Richardson A, Burton J, Sewell R, Spreckelsen T, Montgomery P. Docosahexaenoic acid for reading, cognition and behavior in children aged 7–9 years: a randomized, controlled trial (the DOLAB Study). *PLoS One*. 2012;7(9).
901. Bélanger S, Vanasse M, Spahis S, Sylvestre M, Lippé S, L'heureux F, et al. Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatr Child Health*. 2009;14(2):89-98.
902. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(7):1477-1502.
903. Lee MS, Yang JW, Ko YH, Han C, Kim SH, Joe SH, et al. Effects of methylphenidate and bupropion on DHEA-S and cortisol plasma levels in attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2008;39(2):201-209.
904. Khan A, Reinhard JF, inventor; Rhine Pharmaceuticals, Llc., assignee. Compositions and methods for treating depression, adhd and other central nervous system disorders employing novel bupropion compounds, and methods for production and use of novel bupropion compounds and formulations. Patent WO2012118562 A1. 7 Sep 2012.
905. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(10):85-121.
906. Popper CW. Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9(3):605-646.
907. Shao L, Li W, Xie Q, Yin H. Triple reuptake inhibitors: a patent review (2006 - 2012). *Expert Opin Ther Pat*. 2014;24(2):131-154.
908. Hauske JR, inventor; Prexa Pharmaceuticals Inc., assignee. Multimediator transporter inhibitors for use in treatment of central nervous system disorders. Patent WO2008024371 A3. 8 May 2008.
909. Teicher M, Andersen SL, Samson JA, inventors; The McLean Hospital Corporation, assignee. Methods for the treatment of adhd and related disorders. United States Patent US20090221552 A1. 3 Sep 2009.

910. Mckinney AA, Bymaster F, inventors; Neurovance Inc., assignee. Use of (1r,5s)-(+)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo{3.1.0}hexane in the treatment of conditions affected by monoamine neurotransmitters. Patent WO2013019271 A1. 7 Feb 2013.
911. Patrick KS, Corbin TR, Murphy CE. Ethylphenidate as a selective dopaminergic agonist and methylphenidate-ethanol transesterification biomarker. *J Pharm Sci.* 2014;103(12):3834-3842.
912. Markowitz JS, Zhu HJ, Patrick KS. Isopropylphenidate: an ester homolog of methylphenidate with sustained and selective dopaminergic activity and reduced drug interaction liability. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23(10):648-654.
913. Markowitz J, Patck K, Zhu H, inventors; Musc Foundation for Research Development, assignee. Isopropylphenidate for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and fatigue-related disorders and conditions. Patent WO2011011528. 27 Jan 2011.
914. Mickle T, Krishnan S, Bishop B, Lauderback C, Moncrief JS, Oberlender R, et al., inventors; New River Pharmaceuticals Inc., assignee. Abuse resistant lysine amphetamine compounds. United States Patent US20050038121 A1. 17 Feb 2005.
915. Vergnault G, Grenier P, inventors; Jagotec Ag, assignee. Compositions comprising amphetamin and lisdexamfetamine. United States Patent US8927608 B2. 6 Jan 2015.
916. Konofal E, inventor; Konofal E, assignee. Mazindol combination in the treatment of attention deficit/hyperactivity. United State Patent US20090136593 A1. 28 May 2009.
917. Clevenger JM, Koblan KS, Reuter RF, Chegal P, inventors; Actavis Group hf., assignee. Atomoxetine formulations. United States Patent US16010013587 A1. 24 Feb 2002.
918. Venkatesh GM, Qian KK, Vangala S, Clevenger JM, Guenther D, inventors; Aptalis Pharmatech, assignee. Orally disintegrating tablets and methods of manufacture. United States Patent US9089490 B2. 28 Jul 2015.
919. Terreaux C, Homberger E, Kriwet B, Barragan PE, inventors; Vifor SA, assignee. Novel omega-3 and omega-6 fatty acid compositions and uses thereof. Patent EP2627330 A2.21 Aug 2013.
920. Lin DY, Kratochvil CJ, Xu W, Jin L, D'Souza DN, Kielbasa W, et al. A randomized trial of edivoxetine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24(4):190-200.
921. Bymaster FP, Golembiowska K, Kowalska M, Choi YK, Tarazi FI. Pharmacological characterization of the norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor EB-1020: implications for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Synapse.* 2012;66(6):522-532.
922. Loebel AD, Koblan KS, inventors; Sunovion Pharmaceuticals Inc., assignee. Dosage of dasotraline and method for treatment of adhd. Patent WO2015175523 A1. 19 Nov 2015.

923. Vieira ML, Bhatt PP, Huang AB, inventors; Supernus Pharmaceuticals Inc., assignee. Modified release formulations of viloxazine. United State Patent US20130202661 A1.8 Aug 2013.
924. Kurimura M, Taira S, Tomoyasu T, Ito N, Tai K, Takemura N, et al., inventors; Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd., assignee. N,n-substituted 3-aminopyrrolidine compounds useful as monoamines reuptake inhibitors. Patent CA2608184 A1.16 Nov 2006.
925. Kehler J, Juhl K, Sejberg J, Norgaard MB, inventors; H. Lundbeck A/S, assignee. 2-(1h-indolylsulfanyl) -aryl amine derivatives for use in the treatment of affective disorders, pain, adhd and stress urinary incontinence. PatentEP1701940 B1.28 May 2008.
926. Dinan T, Daly P, inventors; Neurocure Ltd., assignee. Use of pharmaceutical compositions of lofepramine for the treatment of adhd, cfs, fm and depression. Patent WO2006038084 A1. 13 Apr 2006.
927. Adler LA, Gorny SW. Pilot Study of Droxidopa With Carbidopa in Adults With ADHD. *J Atten Disord.* 2015.
928. Wigal SB, Duong S. Pharmacokinetic evaluation of eltoprazine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(6):775-781.
929. Dhanoa DS, inventor; Dhanoa DS, assignee. Deuterium-enriched pyridinonecarboxamides and derivatives. United States Patent US20110021557 A1.27 Jan 2011.
930. Ashare RL, Schmidt HD. Optimizing treatments for nicotine dependence by increasing cognitive performance during withdrawal. *Expert Opin Drug Discov.* 2014;9(6):579-594.
931. Jing L, Li JX. Trace amine-associated receptor 1: A promising target for the treatment of psychostimulant addiction. *Eur J Pharmacol.* 2015;761:345-352.
932. Galley G, Groebke ZK, Norcross R, Stalder H, inventors; F. Hoffmann-La Roche Ag., assignee. The use of benzamide derivatives for the treatment of cns disorders. Patent WO2009016088 A1. 5 Feb 2009.
933. Galley G, Norcross R, Pflieger P, inventors; F. Hoffmann-La Roche Ag., assignee. Pyrazole carboxamide derivatives as taar modulators for use in the treatment of several disorders, such as depression, diabetes and parkinson's disease. Patent WO2014041007. 20 Mar 2014.
934. Galley G, Zbinden KG, Norcross R, Stalder H, inventors; F. Hoffmann-La Roche Ag., assignee. Substituted-2-imidazoles. United States Patent US7834044 B2 .16 Nov 2010.
935. Galley G, Norcross R, Polara A, inventors; F. Hoffmann-La Roche Ag., assignee. Oxazoline derivatives for treatment of cns disorders. Patent WO2011057973. 8 Nov 2010.

936. Togashi H, Hirade S, Yoneda F, Takahata K, inventors; Fujimoto Co., Ltd., assignee. Prophylactic and therapeutic agent for attention-deficit/hyperactivity disorder. Patent WO2015098591. 2 Jul 2015.
937. Linton D, Barr AM, Honer WG, Procyshyn RM. Antipsychotic and psychostimulant drug combination therapy in attention deficit/hyperactivity and disruptive behavior disorders: a systematic review of efficacy and tolerability. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(5):355.
938. Schreiber JE, Possin KL, Girard JM, Rey-Casserly C. Executive function in children with attention deficit/hyperactivity disorder: the NIH EXAMINER battery. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(1):41-51.
939. Valastro B, inventor; Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, assignee. Sarizotan for use in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (adhd). Patent WO2012171653 A1. 20 Dec 2012.
940. Hirose T, Maeda K, Kikuchi T, Toda M, inventors; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., assignee. Combinations comprising brexpiprazole or a salt thereof and a second drug for use in the treatment of a CNS disorder. Patent EP2694043 A1. 12 Feb 2014.
941. Ikeda K, Ishiyama T, inventors; Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., assignee. Method of treatment for mental disorders. United States Patent US9259423 B2. 16 Feb 2016.
942. Hamm K, inventor; Supernus Pharmaceuticals Inc., assignee. Method of treatment of aggression. Patent EP2919787 A1. 23 Sep 2015.
943. Stocks JD, K. Taneja B, Baroldi P, L. Findling R. A phase 2a randomized, parallel group, dose-ranging study of molindone in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and persistent, serious conduct problems. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22(2):102-111.
944. Herrera-Guzmán I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Gómez-Carbajal L, Peña-Olvira M, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2010;177(3):323-329.
945. Pettersson M, Campbell BM, Dounay AB, Gray DL, Xie L, O'Donnell CJ, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of azetidine and pyrrolidine derivatives as dual norepinephrine reuptake inhibitors and 5-HT(1A) partial agonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21(2):865-868.
946. Howland RH. Brexpiprazole: another multipurpose antipsychotic drug? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2015;53(4):23-25.
947. Barta NS, Campbell BM, Dounay AB, Gray DLF, Zorn SH, inventors; Pfizer Inc., assignee. Phenoxy-pyridyl derivatives. Patent WO2009081259 A1. 2 Jul 2009.

948. Maccarrone M, Guzmán M, Mackie K, Doherty P, Harkany T. Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(12):786-801.
949. Anavi-Goffer S, Gertsch J, inventors; Ariel-University Research And Development Company, assignee. Cb2 receptor ligands for the treatment of psychiatric disorders. United States Patent US9486419 B2.8 Nov 2016.
950. Barth F, Congy C, Martinez S, Pointeau P, Rinaldi-Carmona M, inventors; Sanofi-Aventis, assignee. Derivatives of n-[(1,5-diphenyl-1h-pyrazol-3-yl)methyl] sulfonamide, their preparation and their application in therapeutics. United States Patent US7297710 B1.20 Nov 2007.
951. Barth F, Rinaldi-Carmona M, inventors; Sanofi-Aventis, assignee. Derives diaryltriazolmethylamine, leur preparation et leur application en therapeutique. Patent WO2007068814 A1.21 Jun 2007.
952. Barth F, Rinaldi-Carmona M, inventors; Sanofi-Aventis, assignee. Heterocyclic derivatives, preparation and therapeutic use thereof. United States Patent US7618991 B2. 17 Nov 2009.
953. Bear DM, Kessler RM, inventors; Pharmorx Therapeutics, Inc., assignee. Treatments for depression and other diseases with a low dose agent. Patent WO2014120936 A2.7 Aug 2014.
954. Bissantz C, Jablonski P, Knust H, Nettekoven M, Ratni H, Riemer C, inventors; F. Hoffmann-La Roche Ag., assignee. N-benzyl pyrrolidine derivatives. United States Patent US8022099 B2. 20 Sep 2011.
955. Bissantz C, Hoffmann T, Jablonski P, Knust H, Nettekoven M, Ratni H, et al., inventors; F. Hoffmann-La Roche Ag., assignee. Pyrrolidine derivatives as dual nk1/nk3 receptor antagonists. United States Patent US7893062 B2.22 Feb 2011.
956. Alvaro G, Andreotti D, Belvedere S, Di FR, Falchi A, Giovannini R, inventors; Smithkline Beecham Corporation, assignee. Pyridine derivatives and their use in the treatment of psychotic disorders. Patent WO2007028654 A1.15 Mar 2007.
957. Castner SA, Hudzik T, Maier DL, Mrzljak L, Piser T, Smith JS, et al, inventors; AstraZeneca Co., Ltd., assignee. A composition comprising (r)-spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,2'(3'h)-furo[2,3-b]pyridine(azd0328) and its use in the treatment of alzheimer's disease, adhd or cognitive dysfunction. Patent CN101678010. 17 Apr 2013.
958. Potter AS, Dunbar G, Mazzulla E, Hosford D, Newhouse PA. AZD3480, a novel nicotinic receptor agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Biol Psychiatry.* 2014;75(3):207-214.
959. Bromidge SM, Catalani MP, Heer JP, Smethurst CAP, Tommasi S, inventors; Glaxosmithkline Llc., assignee. Novel lactam compounds. Patent WO2011054773 A1. 12 May 2011.

960. Knust H, Nettekoven M, Ratni H, Vifian W, Wu X, inventors; F. Hoffmann-La Roche Ag., assignee. Piperidine derivatives as nk3 receptor antagonists. Patent WO2009033995. 19 Mar 2009.
961. Banerjee PK, Gupta S, Jonas J, Mann A, Moebius HJ, inventors; Merz Pharma GmbH & Co.KGaA, assignee. Memantine for the treatment of childhood behavioral disorders. Patent EP1799224 A1.27 Jun 2007.
962. Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, Kwon YJ, Lee HY, Hwang JA, et al. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry*. 2015;69(7):546-551.
963. Zhou J, Chen H, Johnson K, Wang CZ, inventors; The Board of Regents Of The University Of Texas System, assignee. Modulateurs bivalents allostériques positifs des récepteurs ampa. Patent WO2013130501 A8; 10 Apr 2014.
964. Allgeier H, Froestl W, Koller M, Mattes H, Nozulak J, Ofner S, et al., inventors; Novartis Ag., assignee. Quinazoline derivatives. Patent CA2571223 A1.2 Feb 2006.
965. Marciniak G, Nave JF, Viviani F, inventors; Sanofi-Aventis, assignee. Applications therapeutiques de derives de quinazolinedione. Patent WO2010109148 A1. 30 Sep 2010.
966. Tiligada E, Kyriakidis K, Chazot PL, Passani MB. Histamine pharmacology and new CNS drug targets. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(6):620-628.
967. Lai RYK, Laruelle M, Pathi JNVM, Sivananthan T, Upton N, inventors; Glaxo Group Limited, assignee. Treatment or prophylaxis of dementia, neurodegenerative disorders, schizophrenia, adhd, somnolence or epilepsy. Patent WO2011051423. 5 May 2011.
968. Santora VJ, Hofilena BJ, Pulley M, Semple G, Shan Y, Smith BM, inventors; Arena Pharmaceuticals, Inc., assignee. Modulators of the histamine h3 receptor useful for the treatment of disorders related thereto. Patent WO2009105206 A1.27 Aug 2009.
969. Langevin BC, Farr RA, Shah DH, Sherer D, inventors; Sanofi, assignee. Novel fumarate salts of a histamine h3 receptor antagonist. United States Patent US20120149728 A1.14 Jun 2012.
970. Schauerte H, Allgeier H, Pleiss MA, Augustin M, Peraus G, Stumm G, et al., inventors; Ingenium Pharmaceuticals GmbH, assignee. Inhibitors of protein kinases. Patent WO2008129071 A1. 30 Oct 2008.
971. Cox CD, Coleman PJ, Whitman DB, inventors; Merck & Co., Inc., assignee. Aminoethane sulfonamide orexin receptor antagonists. Patent EP1912655 A2. 23 Apr 2008.
972. Missbichler A, Gabor F, Reichl H, inventors; Sciotec Diagnostic Technologies GmbH, assignee. Diaminoxidase-containing pharmaceutical compositions. Unites States US8716244 B2.6 May 2014.

973. Duelo-Riu C, Duelo-Riu JJ, inventors; Dr Healthcare España, S.L., assignee. Diamine oxidase for use in the treatment or prevention of attention deficit hyperactivity disorder (adhd). United States US20150093430 A1.2 Apr 2015.
974. Kandula M, inventor; Kandula M, assignee. Compositions and methods for the treatment of neurological diseases and its associated complications. Patent WO2013167988 A1. 14 Nov 2013.
975. Yamin R, Megiddo D, Ilan Y, inventors; Alcobra Ltd., assignee. A method for the treatment, alleviation of symptoms of, relieving, improving and preventing a cognitive disease, disorder or condition. Patent WO2010150261 A1.29 Dec 2010.
976. Manor I, Rubin J, Daniely Y, Adler LA. Attention benefits after a single dose of metadoxine extended release in adults with predominantly inattentive ADHD. *Postgrad Med.* 2014;126(5):7-16.
977. Karabelas A, inventor; Minster Research Limited, Karabelas Argeris, assignees. Use of sabcomeline for the treatment of add or adhd. Patent WO2010064047. 10 Jun 2010.
978. Sakai K, inventor; Active Co. Ltd., assignee. Method and pharmaceutical composition for treatment of mental disorders. United States Patent US20110065749 A1. 17 Mar 2011.
979. Bain EE, Abi-Saab WM, Dutta S, Garimella TS, Awni WM, Saltarelli MD, inventors; Abbott Laboratories, assignee. Sofinicline (abt-894 ) for attention-deficit/hyperactivity disorder. Patent EP2489353 A1. 22 Aug 2012.
980. Wilens TE, Gault LM, Childress A, Kratochvil CJ, Bensman L, Hall CM, et al. Safety and efficacy of ABT-089 in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: results from two randomized placebo-controlled clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(1):73-84.e71.
981. Potter AS, Schaubhut G, Shipman M. Targeting the nicotinic cholinergic system to treat attention-deficit/hyperactivity disorder: rationale and progress to date. *CNS Drugs.* 2014;28(12):1103-1113.
982. Martin CA, Nuzzo PA, Ranseen JD, Kleven MS, Guenther G, Williams Y, et al. Lobeline effects on cognitive performance in adult ADHD. *J Atten Disord.* 2013;1087054713497791.
983. Johnson BA, Waterman KC, inventors; Pfizer Inc., assignee. Controlled-release dosage forms for varenicline. Patent WO2009034431 A2.19 Mar 2009.
984. Coughlin CG, Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Bloch MH. Meta-Analysis: Reduced Risk of Anxiety with Psychostimulant Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(8):611-617.
985. Lombard JL, inventor; Lombard Jay L, assignee. Medical foods for the treatment of developmentally-based neuropsychiatric disorders via modulation of brain glycine and glutathione pathways. United States Patent US20120041066 A1.16 Feb 2012.

986. Kandula M, inventor; Cellix Bio Private Limited, assignee. Compositions and methods for treatment of metabolic diseases. United States Patent US9315478 B2.19 Apr 2016.
987. Caron C, Rutter M. Comorbidity in child psychopathology: Concepts, issues and research strategies. *J Child Psychol Psychiatry*. 1991;32(7):1063-1080.
988. Hervás-Zúñiga A, Durán-Forteza O. El TDAH y su comorbilidad. *Rev Esp Pediatr Int*. 2014;18(9):643-654.
989. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):147-158.
990. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics*. 2011; 127(3): 462-470.
991. Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M. Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(12):1468-1484.
992. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(2):192-202.
993. Gudjonsson GH, Sigurdsson JF, Sigfusdottir ID, Young S. An epidemiological study of ADHD symptoms among young persons and the relationship with cigarette smoking, alcohol consumption and illicit drug use. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(3):304-312.
994. Thapar A, Harrington R, McGuffin P. Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design. *Br J Psychiatry*. 2001;179(3):224-229.
995. Patterson GR, DeGarmo DS, Knutson N. Hyperactive and antisocial behaviors: Comorbid or two points in the same process? *Dev Psychopathol*. 2000;12(01):91-106.
996. Montoya A, Hervás A, Fuentes J, Cardo E, Polavieja P, Quintero J, et al. Cluster-randomized, controlled 12-month trial to evaluate the effect of a parental psychoeducation program on medication persistence in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1081.
997. Tannock R. ADHD with anxiety disorders. ADHD comorbidities: Handbook for ADHD complications in children and adults. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2009. p. 131-155.
998. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
999. Barkley RA. Global issues related to the impact of untreated attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to young adulthood. *Postgrad Med*. 2008;120(3):48-59.



1000. De Berardis D, Marini S, Fornaro M, Srinivasan V, Iasevoli F, Tomasetti C, et al. The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12458-12483.
1001. Lanfumey L, Mongeau R, Hamon M. Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacol Ther*. 2013;138(2):176-184.
1002. Molina-Carballo A, Justicia-Martínez F, Moreno-Madrid F, Cubero-Millán I, Machado-Casas I, Moreno-García L, et al. Differential responses of two related neurosteroids to methylphenidate based on ADHD subtype and the presence of depressive symptomatology. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(17):3635-3645.
1003. Caci H, Doepfner M, Asherson P, Donfrancesco R, Faraone S, Hervas A, et al. Daily life impairments associated with self-reported childhood/adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder and experiences of diagnosis and treatment: results from the European Lifetime Impairment Survey. *Eur Psychiatry*. 2014;29(5):316-323.
1004. State RC, Frye MA, Altshuler LL, Strober M, DeAntonio M, Hwang S, et al. Chart review of the impact of attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity on response to lithium or divalproex sodium in adolescent mania. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(8):1057-1063.
1005. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. Text revision. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
1006. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Clinical guideline. London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists; 2008. Last Updated 2016.
1007. Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: a prospective study. *Pediatrics*. 2013;131(4):637-644.
1008. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2009/8.
1009. Moruzzi G. The functional significance of sleep with particular regard to the brain mechanisms underlying consciousness. In: Brain and conscious experience. New York: Springer; 1965. p. 345-388.
1010. Niedermeyer E. Consciousness: function and definition. *Clin Electroencephalograph*. 1994;25(3):86-93.
1011. Sarraís F, de Castro Manglano P. El insomnio. *Anales Sis San Navarra*. 2007; 30(1): 121-134.

1012. Velluti RA, Pedemonte M. Fisiología de la vigilia y el sueño. In: Treguerres JAF, editors. *Fisiología Humana*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2005. p. 149-165.
1013. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. 1<sup>st</sup> ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
1014. Rechtschaffen A, Kales A, editors. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: Brain Information Service, Brain Research Institute, UCLA; 1973.
1015. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
1016. Iglowstein I, Jenni O, Molinari L, Largo R. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics*. 2003;111(2):302-307.
1017. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972;69(6):1583-1586.
1018. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*. 1972;42(1):201-206.
1019. Dahl RE. The consequences of insufficient sleep for adolescents: Links between sleep and emotional regulation. *Phi Delta Kappan*. 1999;80(5):354.
1020. Touchette E, Petit D, Séguin JR, Boivin M, Tremblay RE, Montplaisir JY. Associations between sleep duration patterns and behavioral/cognitive functioning at school entry. *Sleep*. 2007;30(9):1213-1219.
1021. Wolfson AR, Carskadon MA. Sleep schedules and daytime functioning in adolescents. *Child Dev*. 1998;69(4):875-887.
1022. García de León M. Desarrollo histórico de la investigación sobre el sueño. In: Peraita R, editors. *Trastornos del sueño en la infancia*. Madrid:CEPE; 1992. p. 13-25.
1023. Smedje H, Broman JE, Hetta J. Parents' reports of disturbed sleep in 5-7-year-old Swedish children. *Acta Paediatr*. 1999;88(8):858-865.
1024. National Sleep Foundation. *2004 Sleep in America Poll. Summary of Findings*. Washington, DC: National Sleep Foundation; 2004.
1025. Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española [Dictionary of the Spanish Language]*. 22<sup>nd</sup> ed. Madrid, Spain; 2001.
1026. Estivill E, Segarra F, Roure N. El insomnio de inicio y mantenimiento en la infancia. *Pediatr Integral*. 2010;XIV(9):701-706.
1027. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 2<sup>nd</sup> ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

1028. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394.
1029. Thorpy M. Classification of sleep disorders. In: Guglietta A, editors. *Drug Treatment of Sleep Disorders*. Switzerland : Springer International Publishing; 2015. p. 71-83.
1030. Pin-Arboledas G, Merino-Andreu M, Mompó-Marabotto M. Alteraciones del sueño y TDAH o TDAH y alteraciones del sueño ¿existe relación? *Pediatr Integral*. 2014;XVIII(9):668-677.
1031. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*. 2007;39(8):1000-1006.
1032. Muhle H, Neumann A, Lohmann-Hedrich K, Lohnau T, Lu Y, Winkler S, et al. Childhood-onset restless legs syndrome: clinical and genetic features of 22 families. *Mov Disord*. 2008;23(8):1113-1121; quiz 1203.
1033. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*. 2003;4(2):101-119.
1034. Picchietti DL, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep Med*. 2008;9(7):770-781.
1035. Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 2004;56(6):803-807.
1036. Laufer MW, Denhoff E. Hyperkinetic behavior syndrome in children. *J Pediatr*. 1957;50(4):463-474.
1037. Um YH, Jeong JH, Hong SC, Kim TW, Lim HK, Seo HJ, et al. Association between sleep parameters and cognitive function in drug-naïve children with attention-deficit hyperactivity disorder: a polysomnographic study. *Sleep Med*. 2016;21:165-170.
1038. Katzman MA, Sternat T. A review of OROS methylphenidate (Concerta®) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2014;28(11):1005-1033.
1039. Becker SP, Pfiffner LJ, Stein MA, Burns GL, McBurnett K. Sleep habits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive type and associations with comorbid psychopathology symptoms. *Sleep Med*. 2016;21:151-159.
1040. Tsai MH, Hsu JF, Huang YS. Sleep Problems in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Current Status of Knowledge and Appropriate Management. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(8):76.
1041. Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(4):336-342.

1042. Wang KY. Updated findings on neurodevelopmental disorders in Taiwan: impact of the institutionalized national healthcare system on prevalence and health outcomes. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(2):144-148.
1043. Rönnlund H, Elovainio M, Virtanen I, Matomäki J, Lapinleimu H. Poor Parental Sleep and the Reported Sleep Quality of Their Children. *Pediatrics*. 2016;137(4).
1044. Kronholm E, Puusniekka R, Jokela J, Villberg J, Urrila AS, Paunio T, et al. Trends in self-reported sleep problems, tiredness and related school performance among Finnish adolescents from 1984 to 2011. *J Sleep Res*. 2015;24(1):3-10.
1045. Hysing M, Pallesen S, Stormark KM, Lundervold AJ, Sivertsen B. Sleep patterns and insomnia among adolescents: a population-based study. *J Sleep Res*. 2013;22(5):549-556.
1046. Efron D, Lycett K, Sciberras E. Use of sleep medication in children with ADHD. *Sleep Med*. 2014;15(4):472-475.
1047. Díez-Suárez A, Figueroa-Quintana A, Soutullo-Esperón C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2006;8(4): 35-55.
1048. Cortese S. Sleep and ADHD: what we know and what we do not know. *Sleep Med*. 2015;16(1):5.
1049. Agil A, Rosado I, Ruiz R, Figueroa A, Zen N, Fernández-Vázquez G. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res*. 2012;52(2):203-210.
1050. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*. 2005;27(2):189-200.
1051. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, Uberos-Fernández J, Moreno-Madrid F, Acuña-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics*. 2007;38(3):122-125.
1052. Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Augustin-Morales, Contreras-Chova F, Naranjo-Gómez A, Justicia-Martínez F, et al. Psychological dwarfism: psychopathological and putative neuroendocrine markers. *Psychiatry Res*. 2011;188(1):96-101.
1053. Oades RD. Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Brain Res*. 2008;172:543-565.
1054. Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH, et al. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry*. 1997;41(6):682-689.
1055. Hercigonja Novkovic V, Rudan V, Pivac N, Nedic G, Muck-Seler D. Platelet serotonin concentration in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 2009;59(1):17-22.

1056. Gordijn MC, Beersma DG, Korte HJ, van den Hoofdakker RH. Effects of light exposure and sleep displacement on dim light melatonin onset. *J Sleep Res.* 1999;8(3):163-174.
1057. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2007;21(12):995-1018.
1058. Bendz LM, Scates AC. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother.* 2010;44(1):185-191.
1059. Uberos J, Augustin-Morales M, Molina Carballo A, Florido J, Narbona E, Muñoz-Hoyos A. Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. *J Pineal Res.* 2011;50(2):192-196.
1060. Hardeland R, Tan DX, Reiter RJ. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. *J Pineal Res.* 2009;47(2):109-126.
1061. Acuña-Castroviejo D, López LC, Escames G, López A, García JA, Reiter RJ. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(2):221-240.
1062. Kohyama J. A newly proposed disease condition produced by light exposure during night: asynchronization. *Brain Dev.* 2009;31(4):255-273.
1063. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med.* 2012;44(6):564-577.
1064. Kohyama J. Sleep health and asynchronization. *Brain Dev.* 2011;33(3):252-259.
1065. Nováková M, Paclt I, Ptáček R, Kuželová H, Hájek I, Sumová A. Salivary melatonin rhythm as a marker of the circadian system in healthy children and those with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Chronobiol Int.* 2011.
1066. Tomás-Vila M, Miralles-Torres A, Beseler-Soto B, Revert-Gomar M, Sala-Langa M, Uribealrea-Sierra A. [Attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep disturbances. Results of an epidemiological study in schoolchildren in Gandia, Spain]. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69(3):251-257.
1067. de Weerd A, Aricò I, Silvestri R. Presenting symptoms in pediatric restless legs syndrome patients. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(10):1077-1080.
1068. Oner P, Dirik EB, Taner Y, Caykoylu A, Anlar O. Association between low serum ferritin and restless legs syndrome in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Tohoku J Exp Med.* 2007;213(3):269-276.
1069. Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med.* 2010;11(7):652-658.

1070. Rajaram SS, Walters AS, England SJ, Mehta D, Nizam F. Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep*. 2004;27(4):767-773.
1071. Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, et al. Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med*. 2009;10(10):1132-1138.
1072. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC, Darra F, et al. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep*. 2005;28(8):1007-1013.
1073. Schimmelmann BG, Friedel S, Nguyen TT, Sauer S, Ganz Vogel CI, Konrad K, et al. Exploring the genetic link between RLS and ADHD. *J Psychiatr Res*. 2009;43(10):941-945.
1074. LeBourgeois MK, Giannotti F, Cortesi F, Wolfson AR, Harsh J. The relationship between reported sleep quality and sleep hygiene in Italian and American adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(1 Suppl):257-265.
1075. Meltzer LJ, Brimeyer C, Russell K, Avis KT, Biggs S, Reynolds AC, et al. The children's report of sleep patterns: validity and reliability of the sleep hygiene index and sleep disturbance scale in adolescents. *Sleep Med*. 2014;15(12):1500-1507.
1076. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*. 1998;13(12):588-594.
1077. Picchietti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep*. 1999;22(3):297-300.
1078. Huang YS, Chen NH, Li HY, Wu YY, Chao CC, Guilleminault C. Sleep disorders in Taiwanese children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res*. 2004;13(3):269-277.
1079. Bruni O, Ferri R, Verrillo E, Miano S. New approaches to the study of leg movements during sleep in ADHD children. In: Proceedings of the 20<sup>th</sup> meeting of the Associated Sleep Societies. 17-22 June 2006. Salt Lake City (UT). *Sleep*. 2006;29(2006):259.
1080. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int*. 2005;22(3):559-570.
1081. Sedky K, Nazir R, Carvalho KS, Lippmann S. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in children. *J Pediatr Biochem*. 2013;3(2):61-67.
1082. Gruber R, Xi T, Frenette S, Robert M, Vannasinh P, Carrier J. Sleep disturbances in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: a home polysomnography study. *Sleep*. 2009;32(3):343-350.
1083. Amiri S, AbdollahiFakhim S, Lotfi A, Bayazian G, Sohrabpour M, Hemmatjoo T. Effect of adenotonsillectomy on ADHD symptoms of children with adenotonsillar

- hypertrophy and sleep disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(8):1213-1217.
1084. Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2002;52(8):785-794.
1085. Sedky K, Bennett DS, Carvalho KS. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2014;18(4):349-356.
1086. Becker SP, Langberg JM, Evans SW. Sleep problems predict comorbid externalizing behaviors and depression in young adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(8):897-907.
1087. Shanahan L, Copeland WE, Angold A, Bondy CL, Costello EJ. Sleep problems predict and are predicted by generalized anxiety/depression and oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(5):550-558.
1088. Cortese S, Brown TE, Corkum P, Gruber R, O'Brien LM, Stein M, et al. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(8):784-796.
1089. Wang LJ, Chen CK, Huang YS. Neurocognitive performance and behavioral symptoms in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder during twenty-four months of treatment with methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(3):246-253.
1090. Lecendreux M, Lavault S, Lopez R, Inocente CO, Konofal E, Cortese S, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Pediatric Narcolepsy: A Cross-Sectional Study. *Sleep.* 2015;38(8):1285-1295.
1091. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Zuddas A, Adeyi B, et al. Post hoc analyses of the impact of previous medication on the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a randomized, controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2039-2047.
1092. Simonoff E, Taylor E, Baird G, Bernard S, Chadwick O, Liang H, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(5):527-535.
1093. Gruner JA, Marcy VR, Lin YG, Bozyczko-Coyne D, Marino MJ, Gasior M. The roles of dopamine transport inhibition and dopamine release facilitation in wake enhancement and rebound hypersomnolence induced by dopaminergic agents. *Sleep.* 2009;32(11):1425-1438.
1094. Roskell N, Setyawan J, Zimovetz E, Hodgkins P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(8):1673-1685.

1095. Coghil DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS drugs*. 2014;28(6):497-511.
1096. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Adeyi B, Caballero B, et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2014;28(11):1059-1069.
1097. Warrer P, Thomsen PH, Dalsgaard S, Hansen EH, Aagaard L, Wallach Kildemoes H, et al. Switch in Therapy from Methylphenidate to Atomoxetine in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Analysis of Patient Records. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(4):354-361.
1098. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):174-187.
1099. Prasad S, Steer C. Switching from neurostimulant therapy to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder : clinical approaches and review of current available evidence. *Paediatr Drugs*. 2008;10(1):39-47.
1100. Stein MA, Sikirica V, Weiss MD, Robertson B, Lyne A, Newcorn JH. Does Guanfacine Extended Release Impact Functional Impairment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? Results from a Randomized Controlled Trial. *CNS Drugs*. 2015;29(11):953-962.
1101. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs*. 2013;27(12):1081-1092.
1102. Daviss WB, Patel NC, Robb AS, McDermott MP, Bukstein OG, Pelham WE, et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(2):189-198.
1103. Pin-Arboledas G. Anexo: cuestionarios y herramientas. *Pediatr Integral*. 2010;XIV(9):749-758.
1104. Sadeh A. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an Internet sample. *Pediatrics*. 2004;113(6):e570-577.
1105. Owens JA, Dalzell V. Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study. *Sleep Med*. 2005;6(1):63-69.
1106. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res*. 1996;5(4):251-261.



1107. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med.* 2000;1(1):21-32.
1108. Tomás-Vila M, Miralles-Torres A, Beseler-Soto B. [Spanish version of the pediatric sleep questionnaire (PSQ). A useful instrument in investigation of sleep disturbances in childhood. Reliability analysis]. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(2):121-128.
1109. Cantolla JD, Cuesta FP, Arboledas GP, Cano JM. [Consensus document on sleep apnea-hypopnea syndrome in children]. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(4):5-110.
1110. Alonso-Álvarez ML, Canet T, Cubell-Alarco M, Estivill E, Fernández-Julián E, Gozal D, et al. [Consensus document on sleep apnea-hypopnea syndrome in children (full version)]. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:2-18.
1111. Sheldon SH. Evaluating sleep in infants and children. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
1112. Meltzer LJ, Walsh CM, Traylor J, Westin A. Direct comparison of two new actigraphs and polysomnography in children and adolescents. *Sleep.* 2012;35(1):159-166.
1113. Gould D, Krane V. The arosal-athletic performance relationship: Current status and future directions. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 1992.
1114. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Cordero-Guevara JA, Navazo-Egüia AI, Ordax-Carbajo E, Masa-Jiménez JF, et al. [Reliability of respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome in children]. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(6):318-323.
1115. Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev.* 2011;15(4):259-267.
1116. So K, Adamson TM, Horne RS. The use of actigraphy for assessment of the development of sleep/wake patterns in infants during the first 12 months of life. *J Sleep Res.* 2007;16(2):181-187.
1117. Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep.* 1995;18(4):288-302.
1118. Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev.* 2002;6(2):113-124.
1119. Insana SP, Gozal D, Montgomery-Downs HE. Invalidity of one actigraphy brand for identifying sleep and wake among infants. *Sleep Med.* 2010;11(2):191-196.
1120. Sitnick SL, Goodlin-Jones BL, Anders TF. The use of actigraphy to study sleep disorders in preschoolers: some concerns about detection of nighttime awakenings. *Sleep.* 2008;31(3):395-401.
1121. de Souza L, Benedito-Silva AA, Pires ML, Poyares D, Tufik S, Calil HM. Further validation of actigraphy for sleep studies. *Sleep.* 2003;26(1):81-85.

1122. Tryon WW. Issues of validity in actigraphic sleep assessment. *Sleep*. 2004;27(1):158-165.
1123. Gnidovec B, Neubauer D, Zidar J. Actigraphic assessment of sleep-wake rhythm during the first 6 months of life. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(11):1815-1821.
1124. Hyde M, O'Driscoll DM, Binette S, Galang C, Tan SK, Verginis N, et al. Validation of actigraphy for determining sleep and wake in children with sleep disordered breathing. *J Sleep Res*. 2007;16(2):213-216.
1125. Laakso ML, Leinonen L, Lindblom N, Joutsiniemi SL, Kaski M. Wrist actigraphy in estimation of sleep and wake in intellectually disabled subjects with motor handicaps. *Sleep Med*. 2004;5(6):541-550.
1126. Holley S, Hill CM, Stevenson J. A comparison of actigraphy and parental report of sleep habits in typically developing children aged 6 to 11 years. *Behav Sleep Med*. 2010;8(1):16-27.
1127. Sadeh A, Dahl RE, Shahar G, Rosenblat-Stein S. Sleep and the transition to adolescence: a longitudinal study. *Sleep*. 2009;32(12):1602-1609.
1128. Sazonov E, Sazonova N, Schuckers S, Neuman M, Group CS. Activity-based sleep-wake identification in infants. *Physiol Meas*. 2004;25(5):1291-1304.
1129. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, et al. Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. *Sleep Biol Rhythms*. 2009;7(1):17-22.
1130. Chae KY, Kripke DF, Poceta JS, Shadan F, Jamil SM, Cronin JW, et al. Evaluation of immobility time for sleep latency in actigraphy. *Sleep Med*. 2009;10(6):621-625.
1131. Lichstein K, Stone K, Donaldson J, Nau S, Soeffing J, Murray D, et al. Actigraphy validation with insomnia. *Sleep*. 2006;29(2):232-239.
1132. Buysse D, Cheng Y, Germain A, Moul D, Franzen P, Fletcher M, et al. Night-to-night sleep variability in older adults with and without chronic insomnia. *Sleep Med*. 2010;11(1):56-64.
1133. Sforza E, Zamagni M, Petiav C, Krieger J. Actigraphy and leg movements during sleep: a validation study. *J Clin Neurophysiol*. 1999;16(2):154-160.
1134. Sforza E, Johannes M, Claudio B. The PAM-RL ambulatory device for detection of periodic leg movements: a validation study. *Sleep Med*. 2005;6(5):407-413.
1135. Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Gozal D. Actigraphic recordings in quantification of periodic leg movements during sleep in children. *Sleep Med*. 2005;6(4):325-332.
1136. Elbaz M, Roue GM, Lofaso F, Quera Salva MA. Utility of actigraphy in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2002;25(5):527-531.

1137. Gagnadoux F, Nguyen XL, Rakotonanahary D, Vidal S, Fleury B. Wrist-actigraphic estimation of sleep time under nCPAP treatment in sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2004;23(6):891-895.
1138. Middelkoop HA, Lammers GJ, Van Hilten BJ, Ruwhof C, Pijl H, Kamphuisen HA. Circadian distribution of motor activity and immobility in narcolepsy: assessment with continuous motor activity monitoring. *Psychophysiology*. 1995;32(3):286-291.
1139. Sivertsen B, Omvik S, Havik OE, Pallesen S, Bjorvatn B, Nielsen GH, et al. A comparison of actigraphy and polysomnography in older adults treated for chronic primary insomnia. *Sleep*. 2006;29(10):1353-1358.
1140. Manber R, Edinger JD, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Kuo TF, Kalista T. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep*. 2008;31(4):489-495.
1141. Harris J, Lack L, Wright H, Gradisar M, Brooks A. Intensive Sleep Retraining treatment for chronic primary insomnia: a preliminary investigation. *J Sleep Res*. 2007;16(3):276-284.
1142. Stanley N. Actigraphy in human psychopharmacology: a review. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(1):39-49.
1143. Wilson SJ, Rich AS, Rich NC, Potokar J, Nutt DJ. Evaluation of actigraphy and automated telephoned questionnaires to assess hypnotic effects in insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(2):77-84.
1144. Paul MA, Gray G, Sardana TM, Pigeau RA. Melatonin and zopiclone as facilitators of early circadian sleep in operational air transport crews. *Aviat Space Environ Med*. 2004;75(5):439-443.
1145. de Castro-Silva C, de Bruin VM, Cunha GM, Nunes DM, Medeiros CA, de Bruin PFC. Melatonin improves sleep and reduces nitrite in the exhaled breath condensate in cystic fibrosis—a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Pineal Res*. 2010;48(1):65-71.
1146. Acebo C, Sadeh A, Seifer R, Tzischinsky O, Wolfson AR, Hafer A, et al. Estimating sleep patterns with activity monitoring in children and adolescents: how many nights are necessary for reliable measures? *Sleep*. 1999;22(1):95-103.
1147. Gruber R, Grizenko N, Schwartz G, Bellingham J, Guzman R, Joobar R. Performance on the continuous performance test in children with ADHD is associated with sleep efficiency. *Sleep*. 2007;30(8):1003.
1148. Jacobson S, Östlund P, Wallgren L, Österberg M, Tranæus S. Top Ten Research Priorities For Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016;32(3):1-8.
1149. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep*. 2009;61(3):383-410.

1150. Gordon N. The therapeutics of melatonin: a paediatric perspective. *Brain Dev.* 2000;22(4):213-217.
1151. Kennaway DJ. Melatonin and development: physiology and pharmacology. *Semin Perinatol.* 2000;24(4): 258-266.
1152. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys.* 2001;34(2):237-256.
1153. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res.* 2013;54(1):1-14.
1154. Niles LP, Armstrong KJ, Rincón-Castro LM, Dao CV, Sharma R, McMillan CR, et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptor with neuronal and glial markers. *BMC Neurosci.* 2004;5:41.
1155. Iwasaki S, Nakazawa K, Sakai J, Kometani K, Iwashita M, Yoshimura Y, et al. Melatonin as a local regulator of human placental function. *J Pineal Res.* 2005;39(3):261-265.
1156. Comai S, Ochoa-Sanchez R, Gobbi G. Sleep-wake characterization of double MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor knockout mice and comparison with MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> receptor knockout mice. *Behav Brain Res.* 2013;243:231-238.
1157. Braam W, van Geijlswijk I, Keijzer H, Smits MG, Didden R, Curfs LM. Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism. *J Intellect Disabil Res.* 2010;54(6):547-555.
1158. Appleton RE, Gringras P. Melatonin: helping to MEND impaired sleep. *Arch Dis Child.* 2013;98(3):216-217.
1159. Owens JA, Rosen CL, Mindell JA. Medication use in the treatment of pediatric insomnia: results of a survey of community-based pediatricians. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):628-635.
1160. Owens JA. Pharmacotherapy of pediatric insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(2):99-107.
1161. Owens JA, Rosen CL, Mindell JA, Kirchner HL. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep Med.* 2010;11(7):692-700.
1162. Hartz I, Furu K, Bratlid T, Handal M, Skurtveit S. Hypnotic drug use among 0-17 year olds during 2004-2011: a nationwide prescription database study. *Scand J Public Health.* 2012;40(8):704-711.
1163. Heussler H, Chan P, Price AM, Waters K, Davey MJ, Hiscock H. Pharmacological and non-pharmacological management of sleep disturbance in children: an Australian Paediatric Research Network survey. *Sleep Med.* 2013;14(2):189-194.

1164. Merchant NM, Azzopardi DV, Hawwa AF, McElnay JC, Middleton B, Arendt J, et al. Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(5):725-733.
1165. Hartmann L, Roger M, Lemaitre BJ, Massias JF, Chaussain JL. Plasma and urinary melatonin in male infants during the first 12 months of life. *Clin Chim Acta.* 1982;121(1):37-42.
1166. Attanasio A, Rager K, Gupta D. Ontogeny of Circadian Rhythmicity for Melatonin, Serotonin, and N-Acetylserotonin in Humans. *J Pineal Res.* 1986;3(3):251-256.
1167. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Wurtman RJ. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet.* 1984;1(8373):362-365.
1168. Griefahn B, Bröde P, Blaszkewicz M, Remer T. Melatonin production during childhood and adolescence: a longitudinal study on the excretion of urinary 6-hydroxymelatonin sulfate. *J Pineal Res.* 2003;34(1):26-31.
1169. Sadeh A. Sleep and melatonin in infants: a preliminary study. *Sleep.* 1997;20(3):185-191.
1170. LeBourgeois MK, Carskadon MA, Akacem LD, Simpkin CT, Wright KP, Achermann P, et al. Circadian phase and its relationship to nighttime sleep in toddlers. *J Biol Rhythms.* 2013;28(5):322-331.
1171. Tauman R, Zisapel N, Laudon M, Nehama H, Sivan Y. Melatonin production in infants. *Pediatr Neurol.* 2002;26(5):379-382.
1172. Shinohara H, Kodama H. Relationship between circadian salivary melatonin levels and sleep-wake behavior in infants. *Pediatr Int.* 2011;53(1):29-35.
1173. Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI. Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3325-3331.
1174. van der Heijden KB, Smits MG, van Someren EJ, Boudewijn Gunning W. Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia. *J Sleep Res.* 2005;14(2):187-194.
1175. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to melatonin and alleviation of subjective feelings of jet lag (ID 1953), and reduction of sleep onset latency, and improvement of sleep quality (ID 1953) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. Question N° EFSA-Q-2008-2686. *EFSA J.* 2010; 8 (2): 1467.
1176. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and reduction of sleep onset latency (ID 1698, 1780, 4080) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. Question N° EFSA-Q-2008-2434, EFSA-Q-2008-2513, EFSA-Q-2008-4792. *EFSA J.* 2011; 9 (6): 2241.

1177. Keijzer H, Smits MG, Peeters T, Looman CW, Endenburg SC, Gunnewiek JMK. Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders. *Clin Chim Acta*. 2011;412(17):1616-1620.
1178. Keijzer H, Smits MG, Duffy JF, Curfs LM. Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2014;18(4):333-339.
1179. Shibui K, Uchiyama M, Okawa M. Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythms*. 1999;14(1):72-76.
1180. Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Kamei Y, Katoh M, et al. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Rep*. 2001;2(4):342-346.
1181. Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, Smits M, Williams A, Arendt J, et al. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep*. 2003;26(4):413-415.
1182. Gradisar M, Crowley SJ. Delayed sleep phase disorder in youth. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(6):580-585.
1183. Micic G, de Bruyn A, Lovato N, Wright H, Gradisar M, Ferguson S, et al. The endogenous circadian temperature period length (tau) in delayed sleep phase disorder compared to good sleepers. *J Sleep Res*. 2013;22(6):617-624.
1184. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(2):122-133.
1185. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2005;20(12):1151-1158.
1186. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013;8(5):e63773.
1187. Smits MG, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(11):1286-1293.
1188. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2001;16(2):86-92.
1189. Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int*. 2012;29(9):1239-1248.

1190. Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Pallesen S, Nordhus IH, Vedaa Ø, Lundervold AJ, et al. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleepiness and cognitive function. *J Biol Rhythms*. 2013;28(5):306-321.
1191. Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S, Vedaa O, Nordhus IH, Bjorvatn B. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep. *Chronobiol Int*. 2014;31(1):72-86.
1192. Owens J, Gruber R, Brown T, Corkum P, Cortese S, O'Brien L, et al. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. *J Atten Disord*. 2013;17(7):550-564.
1193. Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, Versteegh FG. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *Eur J Pediatr*. 2003;162(7-8):554-555.
1194. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):512-519.
1195. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(2):233-241.
1196. Chaste P, Clement N, Botros HG, Guillaume JL, Konyukh M, Pagan C, et al. Genetic variations of the melatonin pathway in patients with attention-deficit and hyperactivity disorders. *J Pineal Res*. 2011;51(4):394-399.
1197. Lahti TA, Partonen T. CREM mutations and ADHD symptoms. *Med Hypotheses*. 2009;72(5):544-545.
1198. Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(2):171-183.
1199. Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *J Sleep Res*. 2008;17(2):197-206.
1200. Sivertsen B, Posserud MB, Gillberg C, Lundervold AJ, Hysing M. Sleep problems in children with autism spectrum problems: a longitudinal population-based study. *Autism*. 2012;16(2):139-150.
1201. Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(2):134-138.
1202. Goldman SE, Adkins KW, Calcutt MW, Carter MD, Goodpaster RL, Wang L, et al. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(10):2525-2535.

1203. Veatch OJ, Pendergast JS, Allen MJ, Leu RM, Johnson CH, Elsea SH, et al. Genetic variation in melatonin pathway enzymes in children with autism spectrum disorder and comorbid sleep onset delay. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(1):100-110.
1204. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(9):783-792.
1205. Braam W, Keijzer H, Struijker Boudier H, Didden R, Smits M, Curfs L. CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder? *J Intellect Disabil Res*. 2013;57(11):993-1000.
1206. Sajith SG, Clarke D. Melatonin and sleep disorders associated with intellectual disability: a clinical review. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51(1):2-13.
1207. Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ*. 2012;345:1-16.
1208. Härtter S, Ursing C, Morita S, Tybring G, von Bahr C, Christensen M, et al. Orally given melatonin may serve as a probe drug for cytochrome P450 1A2 activity in vivo: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70(1):10-16.
1209. Braam W, Didden R, Smits MG, Curfs LM. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2008;23(6):649-654.
1210. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(3):186-192.
1211. De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol*. 2011;45(1):23-26.
1212. O'Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, Hunt A, Osborne JP. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(2):123-126.
1213. Hancock E, O'Callaghan F, Osborne JP. Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 2005;20(1):78-80.
1214. Fraser J, Wraith JE, Delatycki MB. Sleep disturbance in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a survey of managing clinicians. *Clin Genet*. 2002;62(5):418-421.
1215. Fraser J, Gason AA, Wraith JE, Delatycki MB. Sleep disturbance in Sanfilippo syndrome: a parental questionnaire study. *Arch Dis Child*. 2005;90(12):1239-1242.
1216. De Leersnyder H. Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(7):291-298.
1217. Chik CL, Rollag MD, Duncan WC, Smith AC. Diagnostic utility of daytime salivary melatonin levels in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(1):96-101.



1218. Brigo F, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(6):CD006967.
1219. Jain S, Besag FM. Does melatonin affect epileptic seizures? *Drug Saf*. 2013;36(4):207-215.
1220. Guidetti V, Dosi C, Bruni O. The relationship between sleep and headache in children: implications for treatment. *Cephalalgia*. 2014;34(10):767-776.
1221. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Moscovitch A, Trakht I, Brown GM, et al. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action. *Brain Res Bull*. 2010;81(4-5):362-371.
1222. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29(5):325-333.
1223. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gögenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res*. 2011;51(3):270-277.
1224. Miano S, Parisi P, Pelliccia A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurol Sci*. 2008;29(4):285-287.
1225. Fallah R, Shoroki FF, Ferdosian F. Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. *Curr Drug Saf*. 2015;10(2):132-135.
1226. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Arteaga O, Martínez-Ibargüen A, Hilario E. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):9379-9395.
1227. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Lacalle J, Hilario E. Histological study of the protective effect of melatonin on neural cells after neonatal hypoxia-ischemia. *Histol Histopathol*. 2012;27(6):771-783.
1228. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Bainbridge A, Andorka C, Price D, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain*. 2013;136(1):90-105.
1229. Biran V, Phan Duy A, Decobert F, Bednarek N, Alberti C, Baud O. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(8):717-723.
1230. Eisermann M, Kaminska A, Berdougou B, Brunet ML. Melatonin: experience in its use for recording sleep EEG in children and review of the literature. *Neuropediatrics*. 2010;41(4):163-166.
1231. Ashrafi MR, Mohammadi M, Tafarroji J, Shabani R, Salamati P, Zamani GR. Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(3):235-238.

1232. Wassmer E, Carter PF, Quinn E, McLean N, Welsh G, Seri S, et al. Melatonin is useful for recording sleep EEGs: a prospective audit of outcome. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(11):735-738.
1233. Sander J, Shamdeen MG, Gottschling S, Gortner L, Gräber S, Meyer S. Melatonin does not influence sleep deprivation electroencephalogram recordings in children. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):675-679.
1234. Espezel H, Graves C, Jan JE, Miller A, Renner K, Gustin C, et al. Melatonin as a sedation substitute for diagnostic procedures. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(9):646-647.
1235. Schmidt CM, Bohlender JE, Deuster D, Knief A, Matulat P, Dinnesen AG. [The use of melatonin as an alternative to sedation in children undergoing brainstem audiometry]. *Laryngorhinootologie*. 2004;83(8):523-528.
1236. Wassmer E, Fogarty M, Page A, Johnson K, Quin E, Seri S, et al. Melatonin as a sedation substitute for diagnostic procedures: MRI and EEG. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(2):136.
1237. Johnson K, Page A, Williams H, Wassemer E, Whitehouse W. The use of melatonin as an alternative to sedation in uncooperative children undergoing an MRI examination. *Clin Radiol*. 2002;57(6):502-506.
1238. Zaouali-Ajina M, Gharib A, Durand G, Gazzah N, Claustrat B, Gharib C, et al. Dietary docosahexaenoic acid-enriched phospholipids normalize urinary melatonin excretion in adult (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient rats. *J Nutr*. 1999;129(11):2074-2080.
1239. Gazzah N, Gharib A, Delton I, Moliere P, Durand G, Christen R, et al. Effect of an n-3 Fatty Acid-Deficient Diet on the Adenosine-Dependent Melatonin Release in Cultured Rat Pineal. *J Neurochem*. 1993;61(3):1057-1063.
1240. Zhang H, Hamilton JH, Salem N, Kim H-Y. N-3 fatty acid deficiency in the rat pineal gland: effects on phospholipid molecular species composition and endogenous levels of melatonin and lipoxygenase products. *J Lipid Res*. 1998;39(7):1397-1403.
1241. Lavialle M, Champeil-Potokar G, Alessandri JM, Balasse L, Guesnet P, Papillon C, et al. An (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient diet disturbs daily locomotor activity, melatonin rhythm, and striatal dopamine in Syrian hamsters. *J Nutr*. 2008;138(9):1719-1724.
1242. Greco JA, Oosterman JE, Belsham DD. Differential effects of omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid and palmitate on the circadian transcriptional profile of clock genes in immortalized hypothalamic neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(8): 1049-1060.
1243. Andersen IM, Kaczmarska J, McGrew SG, Malow BA. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol*. 2008;23(5):482-485.
1244. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of

- delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res.* 2008;44(1):57-64.
1245. Nagtegaal J, Smits M, Van Der Meer Y, Fischer-Steenvoorden M. Melatonin: a survey of suspected adverse drug reactions. *Sleep-Wake Res Netherl.* 1996;7:115-118.
1246. Damiani JM, Sweet BV, Sohoni P. Melatonin: an option for managing sleep disorders in children with autism spectrum disorder. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(2):95-101.
1247. Ray CA. Melatonin attenuates the sympathetic nerve responses to orthostatic stress in humans. *J Physiol.* 2003;551(Pt 3):1043-1048.
1248. Fabiano G, Chacko A, Pelham W, Robb J, Walker K, Wymbs F, et al. A comparison of behavioral parent training programs for fathers of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Ther.* 2009;40(2):190-204.
1249. Ottoboni F, Ottoboni A. Can attention-deficit hyperactivity disorder result from nutritional deficiency? *J Am Phys Surg.* 2003;8(2):58-60.
1250. Quintero J, Rodríguez-Quirós J, Correas-Laufer J, Pérez-Templado J. Aspectos nutricionales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol.* 2009;49:307-312.
1251. Eaton S, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med.* 1985;312(5):283-289.
1252. Ottoboni A, Ottoboni F. The Modern Nutritional Diseases, Heart Disease, Stroke, Type-2 Diabetes, Obesity, and Cancer: and How to Prevent Them. Sparks, NV: Vincente Books Inc; 2002.
1253. Mostofsky S, Reiss A, Lockhart P, Denckla M. Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol.* 1998;13(9):434-439.
1254. Stoll A. The omega-3 connection. New York: Fireside Books, Simon & Schuster; 2001.
1255. Young S, Fitzgerald M, Postma M. TDAH: hacer visible lo invisible. Libro Blanco sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): propuestas políticas para abordar el impacto social, el coste y los resultados a largo plazo en apoyo a los afectados. Shire AG con el apoyo de European Brain Council (EBC) y Gamian-Europe (Global Alliance of Mental Illness Advocacy Networks); 2013.
1256. Cordero A, Calonge I. Adaptación española del K-BIT: Test Breve de Inteligencia de Kaufman. Madrid (Spain): TEA Ediciones; 2000.
1257. Gioia G, Isquith P, Guy S, Kenworthy L. BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function professional manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources; 2000.
1258. Diagnostic Classification Steering Committee (Thorpy MJ, Chairman). International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association; 1990.

1259. World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death. Geneva: World Health Organization; 1977.
1260. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y Tablas de Crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal). Bilbao (Spain): Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2004.
1261. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002; 246: 1-190.
1262. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):555-576.
1263. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:525-583.
1264. Madruga-Acerete D, Díaz-Martín J. Obesidad Infantil. In: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, editors. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 3<sup>rd</sup> ed. Madrid (Spain): Ergon; 2012.
1265. Casanova-Román M, Rodríguez-Ruiz I, Rico de Cos S, Casanova-Bellido M. [Body composition analysis using bioelectrical and anthropometric parameters]. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(1):23-31.
1266. Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr*. 1992;11(2):199-209.
1267. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. A relationship between whole body impedance and total body water volume. *Ann NY Acad Sci*. 1970;170(2):452-461.
1268. Nyboer J. Electrical Impedance Plethysmography, The Electrical Resistive Measure of the Blood Pulse Volume, Peripheral and Central Blood Flow. Lawrence Ave, Springfield IL: Charles C Thomas Publisher; 1959. p. 390.
1269. Caring for Children With ADHD: A Resource Toolkit for Clinicians. American Academy of Pediatrics, National Initiative for Children's Healthcare Quality; 2012.
1270. Maldonado-Belmonte M. Adaptación del BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function) a población española y su utilidad para el diagnóstico del trastorno por déficit de atención-hiperactividad subtipos inatento y combinado [dissertation]. Madrid (Spain): Complutense University of Madrid; 2016.
1271. García-Fernández T, González-Pienda JA, Rodríguez-Pérez C, Álvarez-García D, Álvarez-Pérez L. Psychometric characteristics of the BRIEF scale for the assessment of executive functions in Spanish clinical population. *Psicothema*. 2014;26(1):47-54.

1272. Pratt B, Campbell-LaVoie F, Isquith P, Gioia G, Guy S. The comparative development of executive functions in elementary school children with reading disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2000;6.
1273. Di Pinto M. The ecological validity of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in attention deficit hyperactivity disorder: Predicting academic achievement and social adaptive behavior in the subtypes of ADHD [dissertation]. Drexel: Drexel University; 2006.
1274. Riccio CA, Homack S, Jarratt KP, Wolfe ME. Differences in academic and executive function domains among children with ADHD predominantly inattentive and combined types. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006;21(7):657-667.
1275. Semrud-Clikeman M, Walkowiak J, Wilkinson A, Butcher B. Executive functioning in children with Asperger syndrome, ADHD-combined type, ADHD-predominately inattentive type, and controls. *J Autism Dev Disord.* 2010;40(8):1017-1027.
1276. Skogli EW, Egeland J, Andersen PN, Hovik KT, Øie M. Few differences in hot and cold executive functions in children and adolescents with combined and inattentive subtypes of ADHD. *Child Neuropsychol.* 2014;20(2):162-181.
1277. Navarro M, García-Villamizar D. Funcionamiento ejecutivo en el trastorno de déficit de atención con hiperactividad: una perspectiva ecológica de los perfiles diferenciales entre los tipos combinado e inatento. *RPPC.* 2011;16(2):113-124.
1278. Fernández-García T, González-Castro P, Rodríguez-Pérez C, Cueli M, Álvarez-García D, Álvarez L. Alteraciones del funcionamiento ejecutivo en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y sus subtipos. *Psicología Educativa.* 2014;20(1):23-32.
1279. Spence SH. A measure of anxiety symptoms among children. *Behav Res Ther.* 1998;36(5):545-566.
1280. Spence S. Spence Children's Anxiety Scale [Internet]. Available from: URL: <http://www.scaswebsite.com>
1281. Orgilés M, Méndez X, Spence S, Huedo-Medina T, Espada J. Spanish validation of the Spence Children's Anxiety Scale. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2012;43(2):271-281.
1282. Zubin J. Problem of attention in schizophrenia. In: Kietzman ML, Sutton S, Zubin J, editors. *Experimental approaches to psychopathology.* New York: Academic Press; 1975. p.139-166.
1283. Mirsky AF, Anthony BJ, Duncan CC, Ahearn MB, Kellam SG. Analysis of the elements of attention: A neuropsychological approach. *Neuropsychol Rev.* 1991;2(2):109-145.
1284. Haan G, Van der Heide S, Wolthers B. Analysis of fatty acids from human lipids by gas chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1979;162(3):261-271.
1285. Morrison W, Smith L. Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride-methanol. *J Lipid Res.* 1964;5(4):600-608.

1286. Shingfield K, Ahvenjärvi S, Toivonen V, Äröla A, Nurmela K, Huhtanen P, et al. Effect of dietary fish oil on biohydrogenation of fatty acids and milk fatty acid content in cows. *Anim Sci.* 2003;77(1):165-179.
1287. Smith H. The MotionWatch 8 and MotionWare User Guide. Issue 1.1.20. Cambridge (UK): CamNtech Ltd.; 2015.
1288. Elbaz M, Yauy K, Metlaine A, Martoni M, Leger D. Validation of a new actigraph motion watch versus polysomnography on 70 healthy and suspected sleep-disordered subjects. *J Sleep Res.* 2012;21(111):218.
1289. Actigraphy: Sleep/Wake Algorithms. Information Bulletin N° 3. Cambridge (UK): CamNtech Ltd.; 2016.
1290. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
1291. Kohonen T. Self-Organization and Associative Memory. New York: Springer Verlag; 1989.
1292. Gestal-Pose M. Introducción a las Redes de Neuronas Artificiales [Internet]. Departamento Tecnologías de la Información y las Comunicaciones. Universidade da Coruña. Available from:  
URL: <http://sabia.tic.udc.es/mgestal/cv/RNAtutorial/TutorialRNA.pdf>
1293. Wasserman PD. Neural computing: theory and practice. New York: Van Nostrand Reinhold Co.; 1989.
1294. Palomo E, López-Rubio E. Learning Topologies with the Growing Neural Forest. *Int J Neur Syst.* 2016;26(4).
1295. Stuetzle W. Estimating the cluster tree of a density by analyzing the minimal spanning tree of a sample. *J Classif.* 2003;20(1):25-47.
1296. Scrucca L. Identifying connected components in gaussian finite mixture models for clustering. *Comput Stat Data Anal.* 2016;93:5-17.
1297. Menardi G, Azzalini A. An advancement in clustering via nonparametric density estimation. *Stat Comput.* 2014;24(5):753-767.
1298. Semertzidis T, Rafailidis D, Strintzis M, Daras P. Large-scale spectral clustering based on pairwise constraints. *Info Process Manage.* 2015;51(5):616-624.
1299. Hinne M, Ekman M, Janssen R, Heskes T, van Gerven M. Probabilistic clustering of the human connectome identifies communities and hubs. *PLoS One.* 2015;10(1).
1300. Huffner F, Komusiewicz C, Liebrau A, Niedermeier R. Partitioning biological networks into highly connected clusters with maximum edge coverage. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinf.* 2014;11(3):455-467.

1301. Verlanga-Silvente V, Rubio-Hurtado M. Clasificación de pruebas no paramétricas. Cómo aplicarlas en SPSS. *REIRE*. 2012;5(2):101.
1302. Kuczumski RJ, Oqden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002; 246: 1-190.
1303. Arroyo-Díez F, Romero-Albillos J, López-Valero G. Hiperlipemias. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:104-116.
1304. Argüelles B, Barja J, Hernández-Sáez M-R, Tamayo G, González-Bravo N, Sánchez-Bayle M. [Reference values of urea, creatinine and creatinine clearance in children and adolescents]. *Nefrologia*. 1994;XIV(2):175.
1305. Melo-Valls M, Murciano-Carrillo T. Interpretación del hemograma. *Pediatr Integral*. 2012;XVI(5):413.
1306. McQueen J. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In: Luncien M, Cam L, Neyman J, editors. Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability; 1967; Berkley, CA, USA: University of California Press; 1967.
1307. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
1308. Iriondo-Sanz M, Burón-Martínez E. Anticipación y preparación en reanimación neonatal. In: Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología (SEN), editors. Manual de Reanimación Neonatal. 3<sup>rd</sup> ed. Madrid (Spain): Ergon; 2012. p. 41-43.
1309. Cardo E, Amengual-Gual M. [Is attention deficit hyperactivity disorder associated with other prevalent pathologies of early childhood?]. *Rev Neurol*. 2015;60(1):109-113.
1310. Chou C, Chou P, Cheng C, Lin C, Lan T, Lin C. Asthma in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide population-based study *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26:254-260.
1311. Chen M, Su T, Chen Y, Hsu J, Huang K, Chang W, et al. Attention deficit hyperactivity disorder, tic disorder, and allergy: is there a link? A nationwide population-based study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54:545-551.
1312. Chen M, Su T, Chen Y, Hsu J, Huang K, Chang W, et al. Asthma and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide population-based prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54:1208-1214.
1313. Shyu C, Lin H, Lin C, Fu L. Prevalence of attention deficit/ hyperactivity disorder in patients with pediatric allergic disorders: a nationwide, population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012;45:237-242.

1314. Hak E, De Vries T, Hoekstra P, Jick S. Association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with atopic diseases and skin infections? A matched case control study using the General Practice Research Database. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:102-106.
1315. Tsai M, Lin H, Lin C, Fu L. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder in pediatric allergic rhinitis: a nationwide population-based study. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:41-46.
1316. Chou PH, Lin CC, Lin CH, Loh el-W, Chan CH, Lan TH. Prevalence of allergic rhinitis in patients with attention-deficit/ hyperactivity disorder: a population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22(5):301-307.
1317. Tsai J, Chang S, Mou C, Sung F, Lue K. Association between atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol.* 2013;23:185-188.
1318. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy.* 2010;65:1506-1524.
1319. Totri C, Diaz L, Eichenfield L. 2014 update on atopic dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26:466-471.
1320. Pelsser L, Buitelaar J, Savelkoul H. ADHD as a (non) allergic hypersensitivity disorder: a hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:107-112.
1321. Busse W. The brain and asthma: what are the linkages?. *Chem Immunol Allergy.* 2012;98:14-31.
1322. Mogensen N, Larsson H, Lundholm C, Almqvist C. Association between childhood asthma and ADHD symptoms in adolescence: a prospective population-based twin study. *Allergy.* 2011;66:1224-1230.
1323. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton A. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry (Edgmont).* 2009;6:18-22.
1324. Raison C, Capuron L, Miller A. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27:24-31.
1325. Granet D, Gomi C, Ventura R, Miller-Scholte A. The relationship between convergence insufficiency and ADHD. *Strabismus.* 2005;13:163-168.
1326. Chung S, Chang Y, Rhiu S, Lew H, Lee J. Parent-reported symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children with intermittent exotropia before and after strabismus surgery. *Yonsei Med J.* 2012;53:806-811.
1327. Shreeram S, He J, Kalaydjian A, Brothers S, Merikangas K. Prevalence of enuresis and its association with attention deficit/ hyperactivity disorder among U.S. children: results from a nationally representative study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48:35-41.



1328. Elia J, Takeda T, Deberardinis R, Burke J, Accardo J, Ambrosini P, et al. Nocturnal enuresis: a suggestive endophenotype marker for a subgroup of inattentive attention deficit/ hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2009;155:239-244.
1329. Park S, Kim B, Kim J, Hong S, Shin M, Yoo H, et al. Nocturnal enuresis is associated with attention deficit hyperactivity disorder and conduct problems. *Psychiatry Investig*. 2013;10:253-258.
1330. Mellon M, Natchev B, Katusic S, Colligan R, Weaver A, Voigt R, et al. Incidence of enuresis and encopresis among children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based birth cohort. *Acad Pediatr*. 2013;13:322-327.
1331. Von Gontard A, Equit M. Comorbidity of ADHD and incontinence in children *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(2):127-140.
1332. Von Gontard A, Moritz A, Thome-Granz S, Freitag C. Association of attention deficit and elimination disorders at school entry: a population based study. *J Urol*. 2011;186:2027-2032.
1333. Baeyens D, Roeyers H, Naert S, Hoebeke P, Vande Walle J. The impact of maturation of brainstem inhibition on enuresis: a startle eye blink modification study with 2-year followup. *J Urol*. 2007;178:2621-2625.
1334. Robson W, Jackson H, Blackhurst D, Leung A. Enuresis in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *South Med J*. 1997;90:503-505.
1335. Bosson S, Holland P, Barrow S. A visual motor psychological test as a predictor to treatment in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child*. 2002;87:188-191.
1336. Butler R, Holland P, Gasson S, Norfolk S, Houghton L, Penney M. Exploring potential mechanisms in alarm treatment for primary nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41:407-413.
1337. Chertin B, Koulikov D, Abu-Arafeh W, Mor Y, Shenfeld O, Farkas A. Treatment of nocturnal enuresis in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Urol*. 2007;178:1744-1747.
1338. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention- Deficit Disorders and Epilepsy in Childhood: Incidence, Causative Relations and Treatment Possibilities. *J Child Neurol*. 2009;24(6):727-733.
1339. Socanski D, Aurlien D, Herigstad A, Thomsen P, Larsen T. Epilepsy in a large cohort of children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD). *Seizure*. 2013;22(8):651-655.
1340. Dunn D, Kronenberger W. Childhood Epilepsy, Attention Problems, and ADHD: Review and Practical Considerations. *Semin Pediatr Neurol*. 2005;12(4):222-228.
1341. Dunn D, Kronenberger W. Attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents. *Neurol Clin*. 2003;21(4):933-940.

1342. Koneski J, Casella E, Agertt F, Ferreira M. Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: A Brazilian sample study and literature review. *Epilepsy Behav.* 2011;21(3):228-232.
1343. Gonzalez-Heydrich J, Dodds A, Whitney J, MacMillan C, Waber D, Faraone S, et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav.* 2007;10(3):384-388.
1344. Austin J, Harezlak J, Dunn D, Huster G, Rose D, Ambrosius W. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics.* 2001;107(1):115-122.
1345. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology.* 1999;52(2):321-327.
1346. Bourgeois B. Antiepileptic drugs, learning, and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia.* 1998;39(9):913-921.
1347. Aldenkamp A, Arzimanoglou A, Reijs R, Van Mil S. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. *Neurology.* 2006;67(4):49-51.
1348. Rheims S, Herbillon V, Villeneuve N, Auvin S, Napuri S, Cances C, et al. ADHD in childhood epilepsy: Clinical determinants of severity and of the response to methylphenidate. *Epilepsia.* 2016;57(7):1069-1077.
1349. Monidipa R, Ickowicz A. Epilepsy, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Methylphenidate: Critical Examination of Guiding Evidence. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25(1):50-58.
1350. Birmaher B, Ryan N, Williamson D, Brent D, Kaufman J, Dahl R, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35:1427-1439.
1351. Biederman J, Ball S, Monuteaux M, Mick E, Spencer T, McCreary M, et al. New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47:426-434.
1352. Di Trani M, Di Roma F, Elda A, Daniela L, Pasquale P, Silvia M, et al. Comorbid Depressive Disorders in ADHD: The Role of ADHD Severity, Subtypes and Familial Psychiatric Disorders. *J Korean Neuropsychiatr Assoc.* 2014;11(2):137-142.
1353. Cantwell D, Baker L. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and comparison of matched groups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31:432-438.
1354. Mayes S, Calhoun S, Chase G, Mink D, Stagg R. ADHD subtypes and co-occurring anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder: differences in Gordon diagnostic system and Wechsler working memory and processing speed index scores. *J Atten Disord.* 2009;12:540-550.

1355. Nelson J, Gregg N. Depression and anxiety among transitioning adolescents and college students with ADHD, dyslexia, or comorbid ADHD/dyslexia. *J Atten Disord.* 2012;16:244-254.
1356. Ushijima H, Usami M, Saito K, Kodaira M, Ikeda M. Time course of the development of depressive mood and oppositional defiant behavior among boys with attention deficit hyperactivity disorder: differences between subtypes. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66:285-291.
1357. Oner O, Oner P, Cop E, Munir K. Characteristics of DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder combined and predominantly inattentive subtypes in a Turkish clinical sample. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2012;43:523-532.
1358. Méndez X, Orgilés M, Espada J. Ansiedad por separación: Psicopatología, evaluación y tratamiento. Madrid (Spain): Pirámide; 2008.
1359. Spence SH. Structure of anxiety symptoms among children: a confirmatory factor-analytic study. *J Abnorm Psychol.* 1997;106 (2):280-297.
1360. Essau C, Sakano Y, Ishikawa S, Sasagawa S. Anxiety symptoms in Japanese and in German children. *Behav Res Ther.* 2004;42:601-612.
1361. Muris P, Schmidt H, Merckelbach H. Correlations among two self-report questionnaires for measuring DSM-defined anxiety disorder symptoms in children: the screen for child anxiety related emotional disorders and the Spence Children's Anxiety Scale. *Pers Individ Dif.* 2000;28:333-346.
1362. Mont M, Rollins V. What is the most effective diagnostic tool for ADHD in school-age children in the primary care setting? *J Evid Based Pract.* 2010;13(11):7.
1363. Kaździela-Olech H. The measurement of the symptoms of ADHD in the NICHQ Vanderbilt Assessment Scale for Parent (VADPRS) and for Teacher (VADTRS). *Psychiatr Psychol Klin.* 2014;14(4):277-283.
1364. Pelham J, William E, Fabiano G, Massetti G. Evidence-based assessment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2005;34(3):449-476.
1365. Bush G, Valera E, Seidman L. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1273-1284.
1366. Willcutt E, Pennington B, Chhabildas N, Friedman M, Alexander J. Psychiatric Comorbidity Associated with DSM-IV ADHD in a Nonreferred Sample of Twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(11):1355-1362.
1367. Garrido-Fernández V. Comorbilidad en el niño y adolescente con TDAH [dissertation]. Valladolid: University of Valladolid; 2013.
1368. Rucklidge J, Tannock R. Neuropsychological profiles of adolescents with ADHD: Effects of reading difficulties and gender. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002;43(8):988-1003.

1369. Newcorn J, Halperin J, Jensen P, Abikoff H, Arnold L, Cantwell D, et al. Symptom profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):137-146.
1370. Rucklidge J. Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(2):357-373.
1371. Seidman L, Biederman J, Monuteaux M, Valera E, Doyle A, Faraone S. Impact of gender and age on executive functioning: do girls and boys with and without attention deficit hyperactivity disorder differ neuropsychologically in preteen and teenage years?. *Dev Neuropsychol*. 2005;27(1):79-105.
1372. Skogli E, Teicher M, Andersen P, Hovik K, Øie M. ADHD in girls and boys – gender differences in co-existing symptoms and executive function measures. *BMC Psychiatry*. 2013;13.
1373. Hong H, Lee J, Kim J, Seo W, Koo B, Bai D, et al. Impairment of concept formation ability in children with ADHD: Comparisons between lower grades and higher grades. *Psychiatry Investig*. 2010;7(3):177-188.
1374. McCandless S, O’Laughlin L. The Clinical Utility of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in the Diagnosis of ADHD. *J Atten Disord*. 2007;10(4):381-389.
1375. August G, Garfinkel B. Behavioral and cognitive subtypes of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28:739-748.
1376. Lockwood K, Marcotte A, Stern C. Differentiation of attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes: Application of a neuropsychological model of attention. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001;23:317-330.
1377. Marshall R, Schafer V, O’Donnell L, Elliott J, Handwerk M. Arithmetic disabilities and ADD subtypes: Implications for DSM-IV. *J Learn Disabil*. 1999;25:239-247.
1378. Nolan E, Volpe R, Gadow K, Sprafkin J. Developmental, gender, and comorbidity differences in clinically referred children with ADHD. *J Emot Behav Disord*. 1999;7:11-20.
1379. Katya R, Rozmin H, Cubillo A, Mohammada A, Brammerb M, Taylor E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*. 2009;57:640-652.
1380. Mühlberger A, Jekel K, Probst T, Schecklmann M, Conzelmann A, Andreatta M, et al. The Influence of Methylphenidate on Hyperactivity and Attention Deficits in Children With ADHD: A Virtual Classroom Test. *J Atten Disord*. 2016:1-13.
1381. Grant R, Guest J. Role of Omega-3 PUFAs in Neurobiological Health. In: Essa M, Akbar M, Guillemin G, editors. *The Benefits of Natural Products for Neurodegenerative Diseases*. Berlin: Springer International Publishing; 2016. p. 247-274.

1382. Svennerholm L. Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain. *J Lipid Res.* 1968;9(5):570-579.
1383. McNamara R, Jandacek R, Tso P, Weber W, Chu W, Strakowski S, et al. Low docosahexaenoic acid status is associated with reduced indices in cortical integrity in the anterior cingulate of healthy male children: a <sup>1</sup>H MRS Study. *Nutr Neurosci.* 2013;16(4):183-190.
1384. Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, Pelled D, Brichon G, Zwingelstein G, et al. Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1170-1180.
1385. Dashti N, Hekmat H, Soltani H, Rahimdel A, Javaherchian M. Comparison of therapeutic effects of omega-3 and methylphenidate (Ritalin ®) in treating children with attention deficit hyperactivity disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2014;8(4):7-11.
1386. Chumlea W, Baumgartner R, Roche A. Specific resistivity used to estimate fat-free mass from segmental body measures of bioelectric impedance. *Am J Clin Nutr.* 1988;48:7-15.
1387. Cook B, Li D, Heinrich K. Obesity, physical activity, and sedentary behavior of youth with learning disabilities and ADHD. *J Learn Disabil.* 2015;48(6):563-576.
1388. Yang R, Mao S, Zhang S, Li R, Zhao Z. Prevalence of obesity and overweight among Chinese children with attention deficit hyperactivity disorder: a survey in Zhejiang Province, China. *BMC Psychiatry.* 2013;13:133.
1389. Erhart M, Herpertz-Dahlmann B, Wille N, Sawitzky-Rose B, Hölling H, Ravens-Sieberer U. Examining the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21(1):39-49.
1390. Racicka E. [Correlations between attention deficit hyperactivity disorder and obesity: a systematic review of the literature]. *Psychiatr Pol.* 2013;47(1):89-102.
1391. Cortese S, Vincenzi B. Obesity and ADHD: clinical and neurobiological implications. *Curr Top Behav Neurosci.* 2012;9:199-218.
1392. Cortese S, Comencini E, Vincenzi B, Speranza M, Angriman M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and impairment in executive functions: a barrier to weight loss in individuals with obesity?. *BMC Psychiatry.* 2013;13(1).
1393. Khalife N, Kantomaa M, Glover V, Tammelin T, Laitinen J, Ebeling H, et al. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(4):425-436.

1394. Byrd H, Curtin C, Anderson S. Attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity in US males and females, age 8-15 years: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Pediatr Obes.* 2013;8(6):445-453.
1395. Choudhry Z, Sengupta S, Grizenko N, Thakur G, Fortier M, Schmitz N, et al. Association between obesity-related gene FTO and ADHD. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(12):738-744.
1396. Cortese S, Ramos-Olazagasti M, Klein R, Castellanos F, Proal E, Mannuzza S. Obesity in men with childhood ADHD: a 33-year controlled, prospective, follow-up study. *Pediatrics.* 2013;131(6):1731-1738.
1397. Hanc T, Slopien A, Wolanczyk T, Dmitrzak-Weglarz M, Szwed A, Czapla Z, et al. ADHD and overweight in boys: cross-sectional study with birth weight as a controlled factor. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(1):41-53.
1398. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(7):894-921.
1399. Charach G, Kaysar N, Grosskopf I, Rabinovich A, Weintraub M. Methylphenidate Has Positive Hypocholesterolemic and Hypotriglyceridemic Effects: New Data. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:848-851.
1400. Samuels J, Eranco K, Wan F, Sorof J. Effect of stimulants on 24 ambulatory blood pressure in children with ADHD. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:92-95.
1401. Langendijk P, Wilde A. [Medication for ADHD and the risk of cardiovascular mortality]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006;150(31):1713-1714.
1402. Vitiello B. Understanding the risk using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008;17(2):459-474.
1403. Rapport M, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate: a review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaints side effects. *Clin Psychol Rev.* 2002;22(8):1107-1131.
1404. Kabara J. Brain cholesterol XVIII: effect of methylphenidate (Ritalin) on [U-14C] glucose and [2-3H] acetate incorporation. *Proc Soc Epidemiol Biol Med.* 1975;150(2):525-528.
1405. Satterfield J, Schell A, Barb S. Potential risk of prolonged administration of stimulant medication for hyperactive children. *J Dev Behav Pediatr.* 1980;1(3):102-107.
1406. Wigal S, Wilens T, Wolraich M, Lerner M. Hematologic and blood biochemistry monitoring during methylphenidate treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: 2-year, open-label study results. *Pediatrics.* 2007;120(1):120-128.

1407. Asserhoj M, Nehammer S, Matthiessen J, Michaelsen K, Lauritzen L. Maternal fish oil supplementation during lactation may adversely affect long term blood pressure, energy intake, and physical activity of 7-year-old boys. *J Nutr.* 2009;139:298-304.
1408. Damsgaard C, Schack-Nielsen L, Michaelsen K, Fruekilde M, Hels O, Lauritzen L. Fish oil affects blood pressure and the plasma lipid profile in healthy danish infants. *J Nutr.* 2006;136:94-99.
1409. Pedersen M, Molgaard C, Hellgren L, Lauritzen L. Effects of fish oil supplementation on markers of the metabolic syndrome. *J Pediatr.* 2010;157:395-400.
1410. Damsgaard C, Eidner M, Stark K, Hjorth M, Sjödin A, Andersen M, et al. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in whole blood are differentially and sex-specifically associated with cardiometabolic risk markers in 8–11-year-old danish children. *PLoS One.* 2014;9(10).
1411. Davidson M. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol.* 2006;98(4):27-33.
1412. García-López S, Villanueva-Arriaga R, Nájera-Medina O, Rodríguez-López C, Figueroa-Valverde L, Cervera E, et al. One month of omega-3 fatty acid supplementation improves lipid profiles, glucose levels and blood pressure in overweight schoolchildren with metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(10):1143-1150.
1413. Cortese S, Faraone S, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(9):894-908.
1414. Zhdanova I, Wurtman R, Lynch H, Ives J, Dollins A, Morabito C, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;57(5):552-558.
1415. McArthur A, Lewy A, Sack R. Non-24-hour sleep-wake syndrome in a sighted man: circadian rhythm studies and efficacy of melatonin treatment. *Sleep.* 1996;19(7):544-553.
1416. Smits M, Nagtegaal E, van der Heijden J, Coenen A, Kerkhof G. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol.* 2001;16(2):86-92.
1417. Jan J, Freeman R, Fast D. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(7):491-500.
1418. Stockard J, Saste M, Benford V, Barness L, Auestad N, Carver J. Effect of docosahexaenoic acid content of maternal diet on auditory brainstem conduction times in rat pups. *Dev Neurosci.* 2000;22(5-6):494-499.
1419. Uauy R, Hoffman D, Peirano P, Birch D, Birch E. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids.* 2001;36(9):885-895.

1420. van Goor S, Dijck-Brouwer D, Doombos D, Erwich J, Schaafsma A, Muskiet F, et al. Supplementation of DHA but not DHA with arachidonic acid during pregnancy and lactation influences general movement quality in 12-week-old term infants. *Br J Nutr.* 2010;103(2):235-242.
1421. Ahmad A, Moriguchi T, Salem N. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol.* 2002;26(3):210-218.
1422. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006; 75(4):259-269.
1423. Germano M, Meleleo D, Montorfano G, Adorni L, Negroni M, Berra B, et al. Plasma, red blood cells phospholipids and clinical evaluation after long chain omega-3 supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Nutr Neurosci.* 2007;10(1-2):1-9.
1424. Colter A, Cutler C, Meckling K. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr J.* 2008;7(1).
1425. Simopoulos A. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development *Am J Clin Nutr.* 1991;54(3):438-463.
1426. Harika R, Crosgrave M, Osendarp S, Verhoef P, Zock P. Fatty acid intakes of children and adolescents are not in line with the dietary intake recommendations for future cardiovascular health: a systematic review of dietary intake data from thirty countries. *Br J Nutr.* 2011;106:307-316.
1427. Simopoulos A. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr.* 2002;21(6):495-505.
1428. Iwase H, Kariyazono H, Arima J, Yamamoto H, Nakamura K. Nutritional effect of oral supplement enriched in omega-3 fatty acids, arginine, RNA on immune response and leukocyte-platelet aggregate formation in patients undergoing cardiac surgery. *Nutr Metab Insights.* 2014;7:39-46.
1429. Mehta J, Lopez L, Lawson D, Wargovich T, Williams L. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with stable coronary heart disease. Effects on indices of platelet and neutrophil function and exercise performance. *Am J Med.* 1988;84(1):45-52.
1430. Hibbeln J. Fish consumption and major depression. *Lancet.* 1998;351(9110).
1431. Green P, Hermesh H, Monselise A, Marom S, Presburger G, Weizman A. Red cell membrane omega-3 fatty acids are decreased in nondepressed patients with social anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(2):107-113.
1432. Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs.* 2005;65(8):1051-1059.



1433. Freeman M, Hibbeln J, Wisner K, Davis J, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(12):1954-1967.
1434. Sinn N, Bryan J, Wilson C. Cognitive effects of polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a randomized controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;78(4-5):311-326.
1435. Perera H, Jeewandara K, Seneviratne S, Guruge C. Combined  $\omega$ 3 and  $\omega$ 6 supplementation in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) refractory to methylphenidate treatment a double-blind, placebo-controlled study. *J Child Neurol*. 2012;27(6):747-753.
1436. Mozaffarian D, Wu J. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary?. *J Nutr*. 2012;142(3):614-625.
1437. Calder P. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*. 2012;142(3):592-599.
1438. Virtanen J, Siscovick D, Lemaitre R, Longstreth W, Spiegelman D, Rimm E, et al. Circulating Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Subclinical Brain Abnormalities on MRI in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(5):1-11. Epub 10 Oct 2013.
1439. Anderson B, Ma DW. Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? *Lipids Health Dis*. 2009;8:33.
1440. Kapoor R, Huang Y. Gamma Linolenic Acid: an Antiinflammatory Omega-6 Fatty Acid. *Curr Pharm Biotechnol*. 2006;7(6):531-534.
1441. Barham J, Edens M, Fonteh A, Johnson M, Easter L, Chilton F. Addition of Eicosapentaenoic Acid to Gamma-Linolenic Acid-Supplemented Diets Prevents Serum Arachidonic Acid Accumulation in Humans. *J Nutr*. 2000;130(8):1925-1931.
1442. Chilton F, Rudel L, Parks J, Arm J, Seeds M. Mechanisms by which botanical lipids affect inflammatory disorders. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):498-503.
1443. Dervola K, Roberg B, Wøien G, Bogen I, Sandvik T, Sagvolden T, et al. Marine omega-3 polyunsaturated fatty acids induce sex-specific changes in reinforcer-controlled behaviour and neurotransmitter metabolism in a spontaneously hypertensive rat model of ADHD. *Behav Brain Funct*. 2012;8(1):1.
1444. Burdge G, Jones A, Wootton S. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men. *Brit J Nutr*. 2002;88(4):355-363.
1445. Dias C, Wood L, Phang M, Garg M. Kinetics of omega-3 polyunsaturated fatty acids when co-administered with saturated or omega-6 fats. *Metabolism*. 2015;64(12):1658-1666.
1446. Arnold E, Kleykamp D, Votolato N, Gibson R, Horrocks R. Potential Link Between Dietary Intake of Fatty Acids and Behavior: Pilot Exploration of Serum Lipids in

- Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1994;4:171.
1447. Richardson A, Puri B. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(2):233-239.
1448. Stevens L, Zhang W, Peck L, Zuczek T, Grevstad N, Mahon A, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*. 2003;38(10):1007-1021.
1449. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder — a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(3):467-473.
1450. Sorgi P, Hallowell E, Hutchins H, Sears B. Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr J*. 2007;6:16.
1451. Hoebert M, Van Der Heijden K, Van Geijlswijk I, Smits M. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res*. 2009;47(1):1-7.



**Anexo 4.1.** Modelo de consentimiento informado entregado a los padres.**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título:

"VALORACIÓN DEL SUEÑO MEDIANTE ACTIGRAFÍA EN NIÑOS CON TRASTORNOS DE SUEÑO Y CON DÉFICIT DE ATENCIÓN Y/O HIPERACTIVIDAD (TDAH): PAPEL DE LA MELATONINA Y ÁCIDOS GRASOS DE LA SERIE OMEGA-3"

A rellenar sólo por el padre, madre, tutor o tutora del niño o niña, que otorga el consentimiento (de su puño y letra):

Yo (nombre y apellidos): .....

Padre, madre, tutor o tutora del niño o niña (nombre y apellidos):

.....

- He leído y he entendido la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y se han contestado.
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- El estudio en el que su hijo va a participar ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de los Hospitales Materno-Infantil y Universitario San Cecilio de Granada, el Comité Andaluz de Ensayos Clínicos y por el Ministerio de Sanidad. Será realizado según los principios de la Declaración de Helsinki, conforme al Real Decreto 561/1993 de 16 de Abril y se regirá por las consideraciones éticas y legales que controlan los ensayos clínicos en Europa.
- Los datos serán tratados bajo la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99 de 13 de Diciembre.
- Toda la información que se obtenga durante el estudio se utilizará conservando el más estricto anonimato, y sólo se utilizará para los fines específicos de este estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador): .....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo revocar mi autorización y retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

**Fecha:** .....

(A completar por el padre, madre, tutor o tutora).

**Firma del padre, madre, tutor o tutora:**

Fecha:

**Firma de la persona que discutió  
el consentimiento informado.**

1

**Anexo 5.1A.** Cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para padres.**Escalas de Clasificación Vanderbilt. Cuestionario de los PADRES**

Nombre del Padre/Madre:

Fecha actual:

Nombre del niño/a:

**Instrucciones:** Cada calificación debe ser considerada en el contexto de lo que es adecuado para la edad de su hijo/a. Por favor, cuando complete este formulario, piense sobre el comportamiento de su hijo/a en los últimos seis meses.

Esta evaluación se refiere a un período en el que el niño(a):

tomaba medicamentos  no tomaba medicamentos  no estoy seguro/a

| Síntomas   | Nunca | Poco | Bastante | Mucho |
|--|-------|------|----------|-------|
| 1. No presta atención a los detalles, o comete errores descuidadamente; por ejemplo, en las tareas escolares                       | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 2. Tiene dificultad en prestar atención a las tareas o actividades que debe realizar   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 3. Cuando se le habla directamente aparenta no escuchar  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 4. No sigue las instrucciones que se le dan y no completa las tareas (no es porque se niegue a hacerlas o porque no las comprenda) | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 5. Tiene dificultad en organizar sus tareas o actividades  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 6. Evita, no le gustan, o no quiere comenzar tareas que requieran esfuerzo mental continuo   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 7. Pierde cosas que necesita para sus tareas o actividades   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 8. Se distrae con facilidad con ruidos u otros estímulos   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 9. Es olvidadizo en sus actividades diarias  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 10. Es inquieto con las manos o los pies, le es difícil permanece sentado  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 11. Se levanta de su asiento cuando se espera que permanezca sentado   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 12. Corre o trepa cuando se espera que permanezca sentado  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 13. Tiene dificultad en jugar actividades tranquilas   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 14. Está siempre activo "como si tuviera un motor"   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 15. Habla demasiado  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 16. Responde a las preguntas sin esperar que terminen de hacerlas  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 17. Se le hace difícil esperar su turno  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 18. Interrumpe o se incluye en las conversaciones o actividades de otros   | 0     | 1    | 2        | 3     |

| Síntomas  | Nunca | Poco | Bastante | Mucho |
|---|-------|------|----------|-------|
| 19. Discute con los adultos   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 20. Pierde la paciencia   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 21. Se niega enérgicamente a cumplir o satisfacer los pedidos o reglas de los adultos | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 22. Molesta intencionadamente a otras personas  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 23. Culpa a otros por sus errores o mal comportamiento                                | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 24. Es muy quisquilloso, se molesta fácilmente con otros                              | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 25. Se enfada con facilidad, es resentido   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 26. Es rencoroso o vengativo  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 27. Atemoriza, amenaza, o intimida a otros  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 28. Incita a pelear a puñetazos   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 29. Miente para obtener cosas o evitar obligaciones                                   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 30. Falta a la escuela sin permiso de sus padres o maestros                           | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 31. Es físicamente cruel hacia otras personas   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 32. Ha robado artículos de valor  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 33. Destruye intencionadamente la propiedad de otros                                  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 34. Ha usado un arma/objeto que puede herir seriamente a otras personas               | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 35. Es físicamente cruel con animales   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 36. Ha encendido fuego intencionadamente para causar daño                             | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 37. Ha entrado con violencia en otra casa, tienda, o vehículo                         | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 38. Ha pasado la noche fuera de casa sin permiso                                      | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 39. Se ha marchado de la casa sin aviso   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 40. Ha forzado a alguien a mantener actividad sexual                                  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 41. Es temeroso, ansioso, o se preocupa en exceso                                     | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 42. Teme hacer cosas nuevas por miedo a cometer errores                               | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 43. Se siente inferior o cree que no tiene valor                                      | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 44. Se siente culpable cuando hay problemas   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 45. Se siente solo. Se queja de que "nadie lo quiere"                                 | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 46. Se siente triste, infeliz o deprimido(a)  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 47. Está pendiente de sus actos o se avergüenza fácilmente                            | 0     | 1    | 2        | 3     |

|     | Rendimiento / Comportamiento                | Excelente | Bueno | Normal | Con algunas dificultades | Con muchas dificultades |
|-----|---|-----------|-------|--------|--------------------------|-------------------------|
| 48. | 1. Desempeño en la escuela (en general)     | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 49. | 2. Lectura                                  | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 50. | 3. Escritura                                | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 51. | 4. Matemáticas                              | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 52. | 5. Relación con los padres                  | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 53. | 6. Relación con los hermanos/as             | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 54. | 7. Relación con sus compañeros/as           | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 55. | 8. Participación en actividades organizadas | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |

Si usted calificó seis o más de las preguntas numeradas 1 a 9 o 10 a 18, con 2 o 3; ¿Cuántos años tenía su hijo, cuando se dio cuenta por primera vez de estos comportamientos? \_\_\_\_\_

Comentarios:

- ¿Ha tomado alguna vez algún tratamiento para la hiperactividad y/o déficit de atención?

No

Sí: ¿Cuál / Cuáles?:

\_\_\_\_\_

- ¿Cuándo? (fecha aproximada):

\_\_\_\_\_

- ¿Durante cuánto tiempo?:

\_\_\_\_\_

- ¿Cómo valoraría el grado de eficacia de ese tratamiento anterior?

|               |                 |                      |               |                |
|---------------|-----------------|----------------------|---------------|----------------|
| 1= Mucho peor | 2= Un poco peor | 3= más o menos igual | 4= algo Mejor | 5= Mucho mejor |
|---------------|-----------------|----------------------|---------------|----------------|

**Anexo 5.1B.** Cuestionario NICHQ Vanderbilt versión para maestros.

| <b>Escalas de Clasificación Vanderbilt. Cuestionario del <u>PROFESOR</u></b>   |       |                |          |       |
|--|-------|----------------|----------|-------|
| Nombre del maestro(a):   |       | Fecha actual:  |          |       |
| Nombre del alumno(a):  |       | Curso escolar: |          |       |
| <p><b>Instrucciones:</b> Al evaluar a su alumno, conteste basándose en lo que considera apropiado para un niño de esa edad. Las respuestas deben reflejar su conducta desde el inicio del año escolar. Indique el número de semanas o meses que ha podido observar su conducta: ____ . Esta evaluación se refiere a un período en el que el niño(a):<br/>       ____ tomaba medicamentos ____ no tomaba medicamentos ____ no lo sabe</p> |       |                |          |       |
| Síntomas   | Nunca | Poco           | Bastante | Mucho |
| 1. No pone atención a los detalles o comete errores en sus actividades escolares por descuido  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 2. Se le dificulta mantenerse atento al llevar a cabo sus tareas o actividades   | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 3. Parece no estar escuchando cuando se le habla directamente  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 4. No sigue las instrucciones hasta el final y no concluye sus actividades escolares (no porque se rehúse a seguirlas o porque no las comprenda)   | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 5. Tiene dificultad al organizar sus tareas y actividades  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 6. Evita, le disgusta o se niega a comenzar actividades que requieren un continuo esfuerzo mental  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 7. Pierde cosas que son indispensables para cumplir con sus tareas o actividades (tareas de la escuela, lápices o libros)  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 8. Se distrae fácilmente con estímulos externos  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 9. Es olvidadizo(a) en sus actividades cotidianas  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 10. Mueve constantemente las manos o los pies, o no se está quieto(a) en su asiento  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 11. Se pone de pie en el aula cuando debiera permanecer sentado  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 12. Corre o camina por todos lados cuando debiera permanecer sentado   | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 13. Se le dificulta jugar o empezar actividades recreativas más tranquilas   | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 14. Está en constante movimiento o actúa como si "tuviera un motor por dentro"   | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 15. Habla excesivamente  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 16. Responde precipitadamente, incluso antes de escuchar la pregunta completa  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 17. Tiene dificultad haciendo fila o cola  | 0     | 1              | 2        | 3     |
| 18. Se entromete o interrumpe a otros (en conversaciones o juegos)   | 0     | 1              | 2        | 3     |



| Síntomas  | Nunca | Poco | Bastante | Mucho |
|---|-------|------|----------|-------|
| 19. Pierde el control de sus emociones  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 20. Desafía abiertamente o se niega a cumplir las órdenes o las reglas de los adultos | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 21. Se le ve enojado(a) o resentido(a)  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 22. Es rencoroso(a) y vengativo(a)  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 23. Reta, amenaza o intimida a otros  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 24. Comienza peleas de contacto físico  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 25. Miente para conseguir bienes o favores o para eludir sus obligaciones             | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 26. Es físicamente cruel con los demás  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 27. Ha robado objetos de cierto valor   | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 28. Destruye deliberadamente la propiedad ajena                                       | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 29. Siente miedo, ansiedad o está preocupado(a)                                       | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 30. Está pendiente de sus actos o se avergüenza fácilmente                            | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 31. Teme hacer nuevas cosas por temor a cometer errores                               | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 32. Se desprecia a si mismo se siente inferior  | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 33. Siente que los problemas son responsabilidad suya y se siente culpable            | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 34. Se siente solo(a), rechazado(a) o sin amor; se queja de que nadie lo quiere       | 0     | 1    | 2        | 3     |
| 35. Se le ve triste, infeliz o deprimido(a)   | 0     | 1    | 2        | 3     |

| Rendimiento / Comportamiento académico | Excelente | Bueno | Normal | Con algunas dificultades | Con muchas dificultades |
|--|-----------|-------|--------|--------------------------|-------------------------|
| 36. Lectura                            | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 37. Matemáticas                        | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 38. Expresión escrita                  | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |

| Conducta escolar                  | Excelente | Bueno | Normal | Con algunas dificultades | Con muchas dificultades |
|-----------------------------------|-----------|-------|--------|--------------------------|-------------------------|
| 39. Relación con sus compañeros   | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 40. Sigue instrucciones           | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 41. Conducta en clase             | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 42. Concluye las tareas asignadas | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |
| 43. Habilidad para organizarse    | 1         | 2     | 3      | 4                        | 5                       |

**Comentarios:**

**Anexo 5.2.** Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF) versión para padres.

**NOMBRE Y APELLIDOS**  
**PEGAR ETIQUETA**

## Escala BRIEF

### VERSIÓN PARA PADRES

**Instrucciones**

A continuación encontrará una lista de frases que describen los comportamientos de los/las niños/as. Nos gustaría saber si su hijo/a **ha tenido problemas** por alguno de estos comportamientos durante **los últimos 6 meses**. Piense en su hijo/a mientras lee estos enunciados y señale la respuesta más apropiada. Por favor, responda a todas las preguntas.

**N** si el comportamiento **Nunca** es un problema  
**A** si el comportamiento **A veces es un problema**  
**F** si el comportamiento **Frecuentemente** es un problema

Por ejemplo, si su hijo/a nunca ha tenido problemas para acabar los trabajos a tiempo, rodearía la **N** en esta pregunta

|  |     |   |   |
|--|-----|---|---|
| Tiene problemas para completar el trabajo a tiempo | (N) | A | F |
|--|-----|---|---|

|  | N = Nunca | A = A veces | F = Frecuentemente |
|--|-----------|-------------|--------------------|
| 1. Reacciona de forma exagerada a los problemas pequeños   | N         | A           | F                  |
| 2. Cuando se le pide que haga tres cosas sólo se acuerda de la primera o de la última                                      | N         | A           | F                  |
| 3. No tiene iniciativa, no empieza las cosas por sí mismo/a  | N         | A           | F                  |
| 4. Deja sus juguetes tirados por todos lados   | N         | A           | F                  |
| 5. Se resiste o le cuesta aceptar formas diferentes de resolver los problemas de la escuela, de los amigos o de las tareas | N         | A           | F                  |
| 6. Se siente molesto/a en las situaciones nuevas   | N         | A           | F                  |
| 7. Tiene arranques de mal genio  | N         | A           | F                  |
| 8. Intenta una y otra vez el mismo método de solucionar un problema a pesar de que no funcione                             | N         | A           | F                  |
| 9. Presta atención durante poco rato   | N         | A           | F                  |
| 10. Necesita que se le diga que empiece una tarea aunque esté dispuesto/a a hacerla  | N         | A           | F                  |
| 11. No trae a casa los deberes, la agenda, materiales, etc.  | N         | A           | F                  |
| 12. Se molesta cuando cambian los planes   | N         | A           | F                  |
| 13. Le altera un cambio de profesor o de clase   | N         | A           | F                  |
| 14. No revisa su trabajo para ver si ha cometido errores   | N         | A           | F                  |

|   | N = Nunca | A = A veces | F = Frecuentemente |
|---|-----------|-------------|--------------------|
| 15. Tiene buenas ideas pero no puede reflejarlas en el papel  | N         | A           | F                  |
| 16. Tiene dificultades para proponer ideas sobre qué hacer en los juegos o en el tiempo libre                             | N         | A           | F                  |
| 17. Le cuesta concentrarse en los deberes, tareas escolares, etc.   | N         | A           | F                  |
| 18. No se da cuenta de que sus calificaciones tienen que ver con las tareas que hace cada día                             | N         | A           | F                  |
| 19. Se distrae fácilmente con los ruidos, actividades o las cosas que ve  | N         | A           | F                  |
| 20. Se le saltan las lágrimas con facilidad   | N         | A           | F                  |
| 21. Comete errores por descuido   | N         | A           | F                  |
| 22. Se olvida de entregar las tareas aunque las haya terminado  | N         | A           | F                  |
| 23. Se resiste a que se hagan cambios en las actividades diarias, alimentos, lugares                                      | N         | A           | F                  |
| 24. Tiene problemas con las tareas que requieren más de un paso   | N         | A           | F                  |
| 25. Tiene rabietas por la menor cosa  | N         | A           | F                  |
| 26. Su estado de ánimo cambia con frecuencia  | N         | A           | F                  |
| 27. Necesita la ayuda de un adulto para permanecer en la tarea  | N         | A           | F                  |
| 28. Se entretiene en los detalles y pierde la idea principal  | N         | A           | F                  |
| 29. Su cuarto está siempre desordenado  | N         | A           | F                  |
| 30. Le cuesta adaptarse a las situaciones nuevas (clases, grupos, amigos)   | N         | A           | F                  |
| 31. Tiene mala caligrafía   | N         | A           | F                  |
| 32. Se olvida de lo que estaba haciendo   | N         | A           | F                  |
| 33. Cuando se le pide que vaya a buscar algo, se olvida de qué era  | N         | A           | F                  |
| 34. No se da cuenta de que su conducta afecta o molesta a los demás   | N         | A           | F                  |
| 35. Tiene buenas ideas pero no hace el trabajo (no lo lleva a cabo hasta el final)  | N         | A           | F                  |
| 36. Se siente agobiado/a con los trabajos largos  | N         | A           | F                  |
| 37. Tiene dificultades para terminar tareas (deberes, tareas escolares)   | N         | A           | F                  |
| 38. Cuando está en grupo se comporta de manera más alocada que los demás (en los cumpleaños, en los cambios de clase,...) | N         | A           | F                  |
| 39. Piensa mucho en lo mismo  | N         | A           | F                  |
| 40. Infraestima el tiempo que necesita para terminar las tareas   | N         | A           | F                  |

|   | N = Nunca | A = A veces | F = Frecuentemente |   |   |
|---|-----------|-------------|--------------------|---|---|
| 41. Interrumpe a los demás  |           |             | N                  | A | F |
| 42. No se da cuenta cuando su comportamiento provoca reacciones negativas   |           |             | N                  | A | F |
| 43. Se levanta de su asiento cuando no debe   |           |             | N                  | A | F |
| 44. Se descontrola mucho más que sus amigos/as  |           |             | N                  | A | F |
| 45. Reacciona a las situaciones con mayor intensidad que otros/as niños/as  |           |             | N                  | A | F |
| 46. Comienza sus tareas o deberes en el último minuto   |           |             | N                  | A | F |
| 47. Le cuesta empezar a hacer las tareas o deberes  |           |             | N                  | A | F |
| 48. Le cuesta organizar actividades con los/as amigos/as  |           |             | N                  | A | F |
| 49. Dice las cosas sin pensar   |           |             | N                  | A | F |
| 50. Su estado de ánimo es fácilmente influenciado por la situación  |           |             | N                  | A | F |
| 51. No planifica las tareas escolares por adelantado  |           |             | N                  | A | F |
| 52. No tiene muy claro qué es fácil y qué es difícil para él/ella   |           |             | N                  | A | F |
| 53. No organiza muy bien los trabajos escritos  |           |             | N                  | A | F |
| 54. Se comporta muy alocadamente o descontroladamente   |           |             | N                  | A | F |
| 55. Tiene problemas para frenar o controlar sus actos   |           |             | N                  | A | F |
| 56. Se mete en problemas si no es supervisado/a por un adulto   |           |             | N                  | A | F |
| 57. Tiene dificultades para recordar cosas, incluso durante pocos minutos   |           |             | N                  | A | F |
| 58. Tiene dificultades para ejecutar las acciones necesarias para alcanzar una meta (ahorrar dinero para algo especial, estudiar para sacar buenas notas) |           |             | N                  | A | F |
| 59. Hace el tonto   |           |             | N                  | A | F |
| 60. Su trabajo es chapucero y desordenado   |           |             | N                  | A | F |
| 61. No toma la iniciativa   |           |             | N                  | A | F |
| 62. Tiene arranques intensos de mal genio y llanto pero acaban de repente   |           |             | N                  | A | F |
| 63. No se da cuenta de que ciertas acciones molestan a los demás  |           |             | N                  | A | F |
| 64. Cosas pequeñas provocan reacciones exageradas   |           |             | N                  | A | F |
| 65. Habla cuando no le corresponde  |           |             | N                  | A | F |
| 66. Se queja de que no tiene nada que hacer   |           |             | N                  | A | F |

|  | N = Nunca | A = A veces | F = Frecuentemente |
|--|-----------|-------------|--------------------|
| 67. No puede encontrar las cosas en su cuarto o en su pupitre                                      | N         | A           | F                  |
| 68. Deja un reguero con sus pertenencias por dondequiera que vaya                                  | N         | A           | F                  |
| 69. Deja cosas desordenadas que otros tienen que ordenar   | N         | A           | F                  |
| 70. Se molesta con mucha facilidad   | N         | A           | F                  |
| 71. Pasa mucho tiempo tumbado/a en casa (tele adicto/a)  | N         | A           | F                  |
| 72. Tiene su armario desordenado   | N         | A           | F                  |
| 73. Le cuesta esperar su turno   | N         | A           | F                  |
| 74. Pierde la fiambrera, el dinero del almuerzo, los permisos escolares, las tareas, etc.          | N         | A           | F                  |
| 75. No puede encontrar su ropa, las gafas, los zapatos, los juguetes, los libros, los lápices, ... | N         | A           | F                  |
| 76. Hace mal los exámenes aunque sabe las respuestas correctas                                     | N         | A           | F                  |
| 77. No termina los trabajos que debe entregar en fechas lejanas                                    | N         | A           | F                  |
| 78. Tiene que ser supervisado/a muy de cerca   | N         | A           | F                  |
| 79. No piensa antes de actuar  | N         | A           | F                  |
| 80. Tiene problemas para pasar de una actividad a otra   | N         | A           | F                  |
| 81. Es muy movido/a  | N         | A           | F                  |
| 82. Es impulsivo/a   | N         | A           | F                  |
| 83. Cambia de tema cuando está contando algo   | N         | A           | F                  |
| 84. Se queda atascado/a en un tema o actividad   | N         | A           | F                  |
| 85. Repite las cosas una y otra vez  | N         | A           | F                  |
| 86. Le cuesta seguir las rutinas de la mañana para prepararse para ir a la escuela                 | N         | A           | F                  |

**Anexo 5.3.** Inventario de Depresión Infantil (CDI).

**A rellenar por el niño/a (de 7 ó más años)**  
con ayuda de los padres, pero sin que estos influyan o modifiquen ninguna respuesta

**CDI**

**Apellidos y Nombre:** \_\_\_\_\_ **Sexo (V ó M):** \_\_\_\_\_ **Curso Esc:** \_\_\_\_\_

**Fecha de Nacimiento:** \_\_\_\_\_ **Nº de la valoración:** 1ª 2ª

**Fecha de cumplimentación:** \_\_\_\_\_ **Puntuación:** D \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_

---

|  |  |
|--|--|
| <p>1. <input type="checkbox"/> Estoy triste de vez en cuando<br/><input type="checkbox"/> Estoy triste muchas veces<br/><input type="checkbox"/> Estoy triste siempre</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Nunca me saldrá nada bien<br/><input type="checkbox"/> No estoy seguro de si las cosas me saldrán bien<br/><input type="checkbox"/> Las cosas me saldrán bien</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Hago bien la mayoría de las cosas<br/><input type="checkbox"/> Hago mal muchas cosas<br/><input type="checkbox"/> Todo lo hago mal</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Me divierten muchas cosas<br/><input type="checkbox"/> Me divierten algunas cosas<br/><input type="checkbox"/> Nada me divierte</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Soy malo siempre<br/><input type="checkbox"/> Soy malo muchas veces<br/><input type="checkbox"/> Soy malo algunas veces</p> <p>6. <input type="checkbox"/> A veces pienso que me pueden ocurrir cosas malas<br/><input type="checkbox"/> Me preocupa que me ocurran cosas malas<br/><input type="checkbox"/> Estoy seguro de que me van a ocurrir cosas terribles</p> <p>7. <input type="checkbox"/> Me odio<br/><input type="checkbox"/> No me gusta como soy<br/><input type="checkbox"/> Me gusta como soy</p> | <p>8. <input type="checkbox"/> Todas las cosas malas son culpa mía<br/><input type="checkbox"/> Muchas cosas malas son culpa mía<br/><input type="checkbox"/> Generalmente no tengo la culpa de que ocurran cosas malas</p> <p>9. <input type="checkbox"/> No pienso en matarme<br/><input type="checkbox"/> Pienso en matarme pero no lo haría<br/><input type="checkbox"/> Quiero matarme</p> <p>10. <input type="checkbox"/> Tengo ganas de llorar todos los días<br/><input type="checkbox"/> Tengo ganas de llorar muchos días<br/><input type="checkbox"/> Tengo ganas de llorar de cuando en cuando</p> <p>11. <input type="checkbox"/> Las cosas me preocupan siempre<br/><input type="checkbox"/> Las cosas me preocupan muchas veces<br/><input type="checkbox"/> Las cosas me preocupan de en cuando en cuando</p> <p>12. <input type="checkbox"/> Me gusta estar con la gente<br/><input type="checkbox"/> Muy a menudo no me gusta estar con la gente<br/><input type="checkbox"/> No quiero en absoluto estar con la gente</p> <p>13. <input type="checkbox"/> No puedo decidirme<br/><input type="checkbox"/> Me cuesta decidirme<br/><input type="checkbox"/> Me decido fácilmente</p> |
|--|--|

**Continúa por detrás**  
→

|  |  |
|--|--|
| <p>14. <input type="checkbox"/> Tengo buen aspecto</p> <p><input type="checkbox"/> Hay algunas cosas de mi aspecto que no me gustan</p> <p><input type="checkbox"/> Soy feo/a</p>  | <p>21. <input type="checkbox"/> Nunca me divierto en el colegio</p> <p><input type="checkbox"/> Me divierto en el colegio sólo de vez en cuando</p> <p><input type="checkbox"/> Me divierto en el colegio muchas veces</p>                     |
| <p>15. <input type="checkbox"/> Siempre me cuesta ponerme a hacer los deberes</p> <p><input type="checkbox"/> Muchas veces me cuesta ponerme a hacer los deberes</p> <p><input type="checkbox"/> No me cuesta ponerme a hacer los deberes</p>  | <p>22. <input type="checkbox"/> Tengo muchos amigos</p> <p><input type="checkbox"/> Tengo muchos amigos pero me gustaría tener más</p> <p><input type="checkbox"/> No tengo amigos</p>   |
| <p>16. <input type="checkbox"/> Todas las noches me cuesta dormirme</p> <p><input type="checkbox"/> Muchas noches me cuesta dormirme</p> <p><input type="checkbox"/> Duermo muy bien</p>   | <p>23. <input type="checkbox"/> Mi trabajo en el colegio es bueno</p> <p><input type="checkbox"/> Mi trabajo en el colegio no es tan bueno como antes</p> <p><input type="checkbox"/> Llevo muy mal las asignaturas que antes llevaba bien</p> |
| <p>17. <input type="checkbox"/> Estoy cansado de cuando en cuando</p> <p><input type="checkbox"/> Estoy cansado muchos días</p> <p><input type="checkbox"/> Estoy cansado siempre</p>  | <p>24. <input type="checkbox"/> Nunca podré ser tan bueno como otros niños</p> <p><input type="checkbox"/> Si quiero puedo ser tan bueno como otros niños</p> <p><input type="checkbox"/> Soy tan bueno como otros niños</p>                   |
| <p>18. <input type="checkbox"/> La mayoría de los días no tengo ganas de comer</p> <p><input type="checkbox"/> Muchos días no tengo ganas de comer</p> <p><input type="checkbox"/> Como muy bien</p>   | <p>25. <input type="checkbox"/> Nadie me quiere</p> <p><input type="checkbox"/> No estoy seguro de que alguien me quiera</p> <p><input type="checkbox"/> Estoy seguro de que alguien me quiere</p>   |
| <p>19. <input type="checkbox"/> No me preocupa ni el dolor ni la enfermedad</p> <p><input type="checkbox"/> Muchas veces me preocupa el dolor y la enfermedad</p> <p><input type="checkbox"/> Siempre me preocupa el dolor y la enfermedad</p> | <p>26. <input type="checkbox"/> Generalmente hago lo que me dicen</p> <p><input type="checkbox"/> Muchas veces no hago lo que me dicen</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca hago lo que me dicen</p>  |
| <p>20. <input type="checkbox"/> Nunca me siento solo</p> <p><input type="checkbox"/> Me siento solo muchas veces</p> <p><input type="checkbox"/> Me siento solo siempre</p>  | <p>27. <input type="checkbox"/> Me llevo bien con la gente</p> <p><input type="checkbox"/> Me peleo muchas veces</p> <p><input type="checkbox"/> Me peleo siempre</p>  |



**Anexo 5.4.** Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS) versión para niños en edad escolar.

## Escala de Ansiedad Infantil de Spence

NOMBRE..... FECHA.....



Marca con una X la frecuencia con la que te ocurren las siguientes situaciones. No hay respuestas buenas ni malas.












































|   |                                |                                  |                                       |                                  |
|---|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Hay cosas que me preocupan.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 2. Me da miedo la oscuridad.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 3. Cuando tengo un problema noto una sensación<br>extraña en el estómago.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 4. Tengo miedo.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 5. Tendría miedo si me quedara solo en casa.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 6. Me da miedo hacer un examen.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 7. Me da miedo usar aseos públicos.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 8. Me preocupo cuando estoy lejos de mis padres.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 9. Tengo miedo de hacer el ridículo delante de la gente..   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 10. Me preocupa hacer mal el trabajo de la escuela.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 11. Soy popular entre los niños y niñas de mi edad.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 12. Me preocupa que algo malo le suceda a alguien de<br>mi familia.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 13. De repente siento que no puedo respirar sin motivo..  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 14. Necesito comprobar varias veces que he hecho bien<br>las cosas (como apagar la luz, o cerrar la puerta con<br>llave)..... | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 15. Me da miedo dormir solo.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 16. Estoy nervioso o tengo miedo por las mañanas<br>antes de ir al colegio.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 17. Soy bueno en los deportes.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 18. Me dan miedo los perros.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 19. No puedo dejar de pensar en cosas malas o tontas...   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 20. Cuando tengo un problema mi corazón late muy<br>fuerte.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 21. De repente empiezo a temblar sin motivo.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 22. Me preocupa que algo malo pueda pasarme.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 23. Me da miedo ir al médico o al dentista.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |



|  |                                |                                  |                                       |                                  |
|--|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| 24. Cuando tengo un problema me siento nervioso.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 25. Me dan miedo los lugares altos o los ascensores.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 26. Soy una buena persona.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 27. Tengo que pensar en cosas especiales (por ejemplo en un número o en una palabra) para evitar que pase algo malo.....           | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 28. Me da miedo viajar en coche, autobús o tren.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 29. Me preocupa lo que otras personas piensan de mí....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 30. Me da miedo estar en lugares donde hay mucha gente (como centros comerciales, cines, autobuses, parques).....                  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 31. Me siento feliz.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 32. De repente tengo mucho miedo sin motivo.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 33. Me dan miedo los insectos o las arañas.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 34. De repente me siento mareado o creo que me voy a desmayar sin motivo.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 35. Me da miedo tener que hablar delante de mis compañeros de clase.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 36. De repente mi corazón late muy rápido sin motivo....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 37. Me preocupa tener miedo de repente sin que haya nada que temer.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 38. Me gusta como soy.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 39. Me da miedo estar en lugares pequeños y cerrados (como túneles o habitaciones pequeñas).....                                   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 40. Tengo que hacer algunas cosas una y otra vez (como lavarme las manos, limpiar, o poner las cosas en un orden determinado)..... | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 41. Me molestan pensamientos tontos o malos, o imágenes en mi mente.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 42. Tengo que hacer algunas cosas de una forma determinada para evitar que pasen cosas malas.....                                  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 43. Me siento orgulloso de mi trabajo en la escuela.....   | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 44. Me daría miedo pasar la noche lejos de mi casa.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |
| 45. ¿Hay algo más que realmente te dé miedo?   |                                |                                  |                                       |                                  |
| <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No  |                                |                                  |                                       |                                  |
| Escribe qué es.....  |                                |                                  |                                       |                                  |
| ¿Con qué frecuencia te pasa?.....  | <input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> A veces | <input type="checkbox"/> Muchas veces | <input type="checkbox"/> Siempre |

Anexo 5.5. Escala Magallanes de Atención Visual (EMAV).

SEÑALA CON UNA EQUIS (X) TODAS LAS FIGURAS EXACTAMENTE IGUALES A ÉSTA:  HAZLO ASÍ: 

1.  2.  3.  4.  5.  6.  7.  8.  9.  10.  11.  12.  13.  14.  15.  16.  17.  18.  19.  20.  21.  22.  23.  24.  25.  26.  27.  28.  29.  30.  31.  32.  33.  34.  35.  36.  37.  38.  39.  40.  41.  42.  43.  44.  45.  46.  47.  48.  49.  50.  51.  52.  53.  54.  55.  56.  57.  58.  59.  60.  61.  62.  63.  64.  65.  66.  67.  68.  69.  70.  71.  72.  73.  74.  75.  76.  77.  78.  79.  80.  81.  82.  83.  84.  85.  86.  87.  88.  89.  90.  91.  92.  93.  94.  95.  96.  97.  98.  99.  100.  101.  102.  103.  104.  105.  106.  107.  108.  109.  110.  111.  112.  113.  114.  115.  116.  117.  118.  119.  120.  121.  122.  123.  124.  125.  126.  127.  128.  129.  130.  131.  132.  133.  134.  135.  136.  137.  138.  139.  140.  141.  142.  143.  144.  145.  146.  147.  148.  149.  150.  151.  152.  153.  154.  155.  156.  157.  158.  159.  160.  161.  162.  163.  164.  165.  166.  167.  168.  169.  170.  171.  172.  173.  174.  175.  176.  177.  178.  179.  180.  181.  182.  183.  184.  185.  186.  187.  188.  189.  190.  191.  192.  193.  194.  195.  196.  197.  198.  199.  200.  201.  202.  203.  204.  205.  206.  207.  208.  209.  210.  211.  212.  213.  214.  215.  216.  217.  218.  219.  220.  221.  222.  223.  224.  225.  226.  227.  228.  229.  230.  231.  232.  233.  234.  235.  236.  237.  238.  239.  240.  241.  242.  243.  244.  245.  246.  247.  248.  249.  250.  251.  252.  253.  254.  255.  256.  257.  258.  259.  260.  261.  262.  263.  264.  265.  266.  267.  268.  269.  270.  271.



Anexo 5.7. Diario de sueño de la *National Sleep Foundation*.

| COMPLETAR AL FINAL DEL DÍA                                      |                                     |   |                                   |   |   |   |   |   |   |  |   |  |
|---|-------------------------------------|---|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|--|---|--|
| COMPLETAR POR LA MAÑANA   |                                     |   |                                   |   |   |   |   |   |   |  |   |  |
| Completar los días 1-4 en esta página y los días 5-7 al reverso | Anoche me acosté a las: _____ PM/AM | Esta mañana me levanto a las: _____ PM/AM | Anoche me dormí en: _____ Minutos | Me desperté durante la noche (¿cuántas veces desperté?) | Al despertarme me sentí: (Ej: cansado)  | Añoche dormí un total de (¿cuántas horas de sueño?) | MI sueño fue por ejemplo inquieto, con despertares, etc. (¿cómo se sintió? ¿cómo se despertó? ¿cómo se despertó? ¿cómo se despertó?)                          | Consumí bebidas con cafeína durante el día (por ejemplo: café, té, bebidas azucaradas)  | Realicé ejercicio al menos 20 minutos durante el día  | Aproximadamente 2-3 horas antes de acostarme consumí:  | Medicamento que tomé durante el día (incluye medicamentos / drogas) | Alrededor de 1 hora antes de dormir, ¿cómo se sintió? (¿cómo se sintió? ¿cómo se sintió? ¿cómo se sintió?) |
| <b>1º DÍA</b>   | DA: _____<br>RDMA: _____            | _____ PM/AM                               | _____ Minutos                     | _____ Veces   | <input type="checkbox"/> Descansado<br><input type="checkbox"/> Algo cansado<br><input type="checkbox"/> Fatigado | _____ Horas   | <input type="checkbox"/> Mejor que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Igual que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Peor que el día anterior | <input type="checkbox"/> Mucha<br><input type="checkbox"/> Tarda<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> Mejor que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Igual que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Peor que el día anterior | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Comida abundante<br><input type="checkbox"/> Nada | _____   | _____  |
| <b>2º DÍA</b>   | DA: _____<br>RDMA: _____            | _____ PM/AM                               | _____ Minutos                     | _____ Veces   | <input type="checkbox"/> Descansado<br><input type="checkbox"/> Algo cansado<br><input type="checkbox"/> Fatigado | _____ Horas   | <input type="checkbox"/> Mejor que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Igual que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Peor que el día anterior | <input type="checkbox"/> Mucha<br><input type="checkbox"/> Tarda<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> Mejor que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Igual que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Peor que el día anterior | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Comida abundante<br><input type="checkbox"/> Nada | _____   | _____  |
| <b>3º DÍA</b>   | DA: _____<br>RDMA: _____            | _____ PM/AM                               | _____ Minutos                     | _____ Veces   | <input type="checkbox"/> Descansado<br><input type="checkbox"/> Algo cansado<br><input type="checkbox"/> Fatigado | _____ Horas   | <input type="checkbox"/> Mejor que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Igual que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Peor que el día anterior | <input type="checkbox"/> Mucha<br><input type="checkbox"/> Tarda<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> Mejor que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Igual que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Peor que el día anterior | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Comida abundante<br><input type="checkbox"/> Nada | _____   | _____  |
| <b>4º DÍA</b>   | DA: _____<br>RDMA: _____            | _____ PM/AM                               | _____ Minutos                     | _____ Veces   | <input type="checkbox"/> Descansado<br><input type="checkbox"/> Algo cansado<br><input type="checkbox"/> Fatigado | _____ Horas   | <input type="checkbox"/> Mejor que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Igual que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Peor que el día anterior | <input type="checkbox"/> Mucha<br><input type="checkbox"/> Tarda<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nunca | <input type="checkbox"/> Mejor que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Igual que el día anterior<br><input type="checkbox"/> Peor que el día anterior | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Comida abundante<br><input type="checkbox"/> Nada | _____   | _____  |

| <b>Diario del Sueño de la National Sleep Foundation</b><br><b>COMPLETAR POR LA MAÑANA</b> |   |  |   |   |   |   |  |  |  |
|---|---|--|---|---|---|---|--|--|--|
| <b>COMPLETAR AL FINAL DEL DÍA</b>   |   |  |   |   |   |   |  |  |  |
| Añoche me acosté a las:   | Añoche me desperté a las:   | Añoche me dormí en:  | Añoche dormí un total de (dividir número de horas)  | Mi sueño fue interrumpido por: (seleccionar cualquier número de respuestas, que se relacionan o separan con el sueño, por ejemplo, ruido, ansiedad, etc.)       | Consumí bebidas con cafeína durante: (por ejemplo, café, té, bebidas colá)  | Realicé ejercicio al menos 20 minutos durante:  | Aproximadamente 2-3 horas antes de acostarme, consumí:   | Medicamento (o que tomé durante el día (con la dosis/medicamentos/ dosis))                                     | Alrededor de 1 hora antes de dormir, realicé la siguiente actividad: (describir la actividad, por ejemplo, leer, ver televisión, etc.) |
| Complete los años 5-7 en esta página  |   |  |   |   |   |   |  |  |  |
| <b>5º DÍA</b><br>DA: .....<br>RSW: .....  | <input type="checkbox"/> Descansado<br><input type="checkbox"/> Algo cansado<br><input type="checkbox"/> Fatigado | Me desperté durante la noche (indicar número de veces) ..... Veces | <input type="checkbox"/> Descansado<br><input type="checkbox"/> Algo cansado<br><input type="checkbox"/> Fatigado | <input type="checkbox"/> Mañana<br><input type="checkbox"/> Tarde<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Mañana<br><input type="checkbox"/> Tarde<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Mañana<br><input type="checkbox"/> Tarde<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Cenas abundantes<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Cenas abundantes<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Cenas abundantes<br><input type="checkbox"/> Nada                         |
| <b>6º DÍA</b><br>DA: .....<br>RSW: .....  | <input type="checkbox"/> Descansado<br><input type="checkbox"/> Algo cansado<br><input type="checkbox"/> Fatigado | Me desperté durante la noche (indicar número de veces) ..... Veces | <input type="checkbox"/> Descansado<br><input type="checkbox"/> Algo cansado<br><input type="checkbox"/> Fatigado | <input type="checkbox"/> Mañana<br><input type="checkbox"/> Tarde<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Mañana<br><input type="checkbox"/> Tarde<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Mañana<br><input type="checkbox"/> Tarde<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Cenas abundantes<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Cenas abundantes<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Cenas abundantes<br><input type="checkbox"/> Nada                         |
| <b>7º DÍA</b><br>DA: .....<br>RSW: .....  | <input type="checkbox"/> Descansado<br><input type="checkbox"/> Algo cansado<br><input type="checkbox"/> Fatigado | Me desperté durante la noche (indicar número de veces) ..... Veces | <input type="checkbox"/> Descansado<br><input type="checkbox"/> Algo cansado<br><input type="checkbox"/> Fatigado | <input type="checkbox"/> Mañana<br><input type="checkbox"/> Tarde<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Mañana<br><input type="checkbox"/> Tarde<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Mañana<br><input type="checkbox"/> Tarde<br><input type="checkbox"/> Algunas horas antes de acostarme<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Cenas abundantes<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Cenas abundantes<br><input type="checkbox"/> Nada | <input type="checkbox"/> Alcohol<br><input type="checkbox"/> Cenas abundantes<br><input type="checkbox"/> Nada                         |

En el reverso de la página se pueden ampliar indicando el día las causas de interrupción del sueño. Por ejemplo de premura, mala cama, etc.

**Anexo 5.8.** Cuestionario de Sueño Pediátrico de Chervin (PSQ) versión reducida.**P.S.Q. Pediatric Sleep Questionnaire. Cuestionario de Sueño Pediátrico de Chervin**

Instrucciones: Por favor responda las preguntas siguientes relacionadas con el comportamiento del niño o niña, tanto durante el sueño como cuando esta despierto. Las preguntas hacen referencia al comportamiento habitual, no necesariamente al observado en los últimos días porque puede que no sea representativo si no se ha encontrado bien. Si no esta seguro de cómo responder a alguna pregunta consulte con nosotros. Cuando se usa la palabra habitualmente significa que ocurre la mayor parte del tiempo o más de la mitad de las noches. Usamos el término niño para referirnos tanto a niñas como a niños.

|                    |               |                          |
|--------------------|---------------|--------------------------|
| Nombre del niño:   |               | Fecha de nacimiento      |
| Edad:              | Curso Escolar | Fecha de la encuesta     |
| Encuesta hecha por | Madre         | <input type="checkbox"/> |
|                    | Padre         | <input type="checkbox"/> |
|                    | Ambos         | <input type="checkbox"/> |
|                    |               | Observaciones:           |

| Comportamiento nocturno y durante el sueño   | SI | NO | NS |
|--|----|----|----|
| Mientras duerme su niño  |    |    |    |
| 1. Ronca alguna vez?   |    |    |    |
| 2. Ronca más de la mitad de las noches?  |    |    |    |
| 3. Siempre ronca?  |    |    |    |
| 4. Ronca con fuerza?   |    |    |    |
| 5. Tiene respiración fuerte o ruidosa?   |    |    |    |
| 6. Alguna vez ha visto que su hijo deje de respirar durante la noche?                              |    |    |    |
| <i>En caso afirmativo describa lo que ocurrió: (al final del cuestionario)</i>                     |    |    |    |
| 7. Alguna vez le ha preocupado la respiración de su hijo durante el sueño?                         |    |    |    |
| 8. En alguna ocasión ha tenido que sacudir o zarandear a su hijo o despertarle para que respirase? |    |    |    |
| 9. Tiene su hijo un sueño inquieto?  |    |    |    |
| 10. Tiene movimientos bruscos de las piernas en la cama?   |    |    |    |
| 11. Tiene "dolores de crecimiento" (dolor que no conoce la causa) que empeoran en la cama?         |    |    |    |
| 12. Mientras su hijo duerme ha observado si da pataditas con una o ambas piernas?                  |    |    |    |
| 13. Da patadas o tiene movimientos regulares, rítmicos, por ejemplo cada 20-40 segundos?           |    |    |    |
| 14. Durante la noche suda mucho, mojando los pijamas?  |    |    |    |
| 15. Durante la noche se levanta de la cama por alguna causa?                                       |    |    |    |
| 16. Durante la noche se levanta a orinar?  |    |    |    |
| 17. En caso afirmativo cuantas veces de media se levanta por la noche?                             |    |    |    |
| 18. Normalmente su hijo duerme con la boca abierta?  |    |    |    |
| 19. Suele tener su hijo la nariz obstruida o congestionada?  |    |    |    |
| 20. Tiene su hijo alguna alergia que le dificulte respirar por la nariz?                           |    |    |    |
| 21. Durante el día su hijo suele respirar con la boca abierta?                                     |    |    |    |
| 22. Se levanta con la boca seca?   |    |    |    |



1) Checa-Ros A, Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Muñoz-Gallego A, Narbona-Galdó S, Jeréz-Calero A, Agustín-Morales MC. Analysis Of Different Melatonin Secretion Patterns In Children with Sleep Disorders. *J Child Neurol*. Forthcoming 2017.

**Decision Letter (JCN-2017-04-0014.R1)**

**From:** jcn@sagepub.com

acheca1987@gmail.com, amunozh@ugr.es, amolinac@ugr.es,

**To:** Munozantonio@gmail.com, susananarbona@gmail.com,  
aejerezc@gmail.com, mcaugustin6@yahoo.com

**CC:**

**Subject:** Journal of Child Neurology - Decision on Manuscript ID JCN-2017-04-0014.R1

**Body:** 23-Jul-2017

Dear Dr. Checa-Ros:

Your manuscript entitled "Analysis Of Different Melatonin Secretion Patterns In Children with Sleep Disorders" has been accepted for publication in the Journal of Child Neurology.

You will receive a separate e-mail detailing the electronic copyright transfer process.

If you or your funder wish your article to be freely available online to non-subscribers immediately upon publication (gold open access), you can opt for it to be included in SAGE Choice, subject to payment of a publication fee. For further information, please visit SAGE Choice (<http://www.sagepub.com/sagechoice.sp>).

Sincerely,

Marc Patterson  
Editor-in-Chief, Journal of Child Neurology  
jcn@sagepub.com

**Date Sent:** 23-Jul-2017



## Journal of Child Neurology

### Analysis Of Different Melatonin Secretion Patterns In Children with Sleep Disorders

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Journal:                      | <i>Journal of Child Neurology</i>   |
| Manuscript ID:                | JCN-2017-04-0014.R1   |
| Manuscript Type:              | Original Article  |
| Date Submitted by the Author: | 30-Jun-2017   |
| Complete List of Authors:     | <p>Checa-Ros, Ana; University of Granada, Department of Paediatrics. School of Medicine.; Hospital Universitario San Cecilio, Department of Paediatrics. Muñoz-Hoyos, Antonio; University of Granada, Department of Pediatrics. School of Medicine.; San Cecilio University Hospital, Department of Pediatrics</p> <p>Molina-Carballo, Antonio; University of Granada, Department of Pediatrics. School of Medicine.; San Cecilio University Hospital, Department of Pediatrics.</p> <p>Muñoz-Gallego, Antonio; University of Málaga, Department of Languages and Computer Sciences</p> <p>Narbona-Galdó, Susana; San Cecilio University Hospital, Department of Pediatrics</p> <p>Jerez-Calero, Antonio; San Cecilio University Hospital, Department of Pediatrics</p> <p>Augustín-Morales, María; Granada Metropolitan Health District, Pediatric Primary Health Care</p> |

SCHOLARONE™  
Manuscripts

## **Analysis Of Different Melatonin Secretion Patterns In Children With Sleep Disorders**

### ***Melatonin Secretion Patterns In Children***

Ana Checa-Ros, MSc<sup>1\*</sup>, Antonio Muñoz-Hoyos, PhD<sup>1</sup>, Antonio Molina-Carballo, PhD<sup>1</sup>, Antonio Muñoz-Gallego, PhD<sup>2</sup>, Susana Narbona-Galdó, PhD<sup>1</sup>, Antonio Jerez-Calero, PhD<sup>1</sup>, María del Carmen Augustín-Morales, PhD<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>San Cecilio University Hospital. Department of Paediatrics. School of Medicine, University of Granada (Spain).

<sup>2</sup>Department of Languages and Computer Sciences. University of Málaga (Spain).

<sup>3</sup>Pediatric Primary Health Care. Granada Metropolitan Health District (Spain).

\*This work is a component of a Doctoral Thesis.

**Author contact details:** Ana Checa-Ros: [acheca1987@gmail.com](mailto:acheca1987@gmail.com); Antonio Muñoz-Hoyos: [amunozh@ugr.es](mailto:amunozh@ugr.es); Antonio Molina-Carballo: [amolnac@ugr.es](mailto:amolnac@ugr.es); Antonio Muñoz-Gallego: [Munozantonio@gmail.com](mailto:Munozantonio@gmail.com); Susana Narbona-Galdó: [susananarbona@gmail.com](mailto:susananarbona@gmail.com); Antonio Jerez-Calero: [aejerezc@gmail.com](mailto:aejerezc@gmail.com); María del Carmen Augustín-Morales: [mcaugustin6@yahoo.es](mailto:mcaugustin6@yahoo.es)

**Corresponding author:** Ana Checa-Ros, MSc, Department of Paediatrics. School of Medicine. Avenue of Research 11, 18016, Granada (Spain). Phone: +34 648 78 61 60. Email: [acheca1987@gmail.com](mailto:acheca1987@gmail.com)

**Word count:** 7077 words.

**1 Abstract**

2           The objective of this study was to analyze circadian patterns of urinary 6-  
3 sulphatoxymelatonin (aMT6s) excretion in children with primary sleep disorders in  
4 comparison with healthy controls. 124 control children and 124 patients (4-14 years)  
5 diagnosed with diverse primary sleep disorders were recruited. aMT6s concentrations  
6 were measured in diurnal and nocturnal urine, as well as in 24-hour urine. aMT6s levels  
7 were significantly higher and showed significantly more evident circadian variations in  
8 the control group ( $p < .001$ ). Four different melatonin (aMT) production and excretion  
9 patterns were distinguished in the group with sleep disorders: 1) standard aMT  
10 production pattern, 2) low aMT production pattern, 3) aMT production pattern with  
11 absence of circadian variation and 4) aMT hyperproduction pattern. This study  
12 highlights the importance of analyzing specific alterations of aMT secretion in each  
13 sleep disorder and provides evidences to explain why not all children with sleep  
14 disturbances do respond to aMT treatment.

15

16

**17 Keywords**

18           Sleep, children, pediatric, outcome, metabolism.

**19 Introduction**

20 Sleep disorders are one of the most frequent reasons for consulting the  
21 pediatrician in children and adolescents<sup>1-3</sup>. If these disorders are not properly managed,  
22 they may have important repercussions for child and family environments<sup>4</sup>.

23 The proportion of children who suffer transient sleep disorders is really high.  
24 Furthermore, it is estimated that up to 30% of pediatric population shows chronic sleep  
25 disturbances. This percentage is even higher in the case of children with neurological  
26 disorders<sup>5</sup>. In 2001, the American Academy of Pediatrics reported that sleep disorders  
27 reach a worldwide prevalence ranging between 20% and 30% in children<sup>6</sup>.

28 Many sleep problems in infants and children are transient and self-limited in  
29 nature. However, some sleep difficulties may persist throughout the childhood<sup>7</sup>,  
30 especially in the presence of external and internal risk factors, such as family stress,  
31 difficult temperament or neurodevelopmental disorders<sup>1</sup>.

32 It is well known that different drugs used for insomnia (antihistamines,  
33 barbiturates, benzodiazepines...) entail numerous and occasionally important side  
34 effects: tachycardia, mucosal dryness, drowsiness, amnesia and sleep phase  
35 disturbances<sup>8, 9</sup>. However, melatonin (aMT) has been reported to show an adequate  
36 safety profile without severe side effects in children<sup>10-16</sup>, as it has been stated by the  
37 literature review conducted by Jan and O'Donnell<sup>17</sup> in relation to the use of aMT in  
38 pediatric sleep disorders.

39 Many studies have been focused on the functions of aMT and its association  
40 with different sleep disturbances in children<sup>18-25</sup>, highlighting the therapeutic properties  
41 of this hormone based on its role in the sleep-wake cycle regulation<sup>26-28</sup>. aMT represents  
42 an useful resource to improve sleep-wake rhythm disturbances and decrease sleep  
43 latency in children with sleep disorders<sup>29-32</sup>. In addition, it may increase total sleep  
44 duration and enhance overall sleep quality<sup>33</sup>. The hypnotic effect and relatively benign  
45 side-effect profile exhibited by aMT make it a beneficial alternative to pharmacological  
46 sedation in children undergoing diagnostic procedures<sup>34, 35</sup>. Moreover, the advantages  
47 derived from the administration of this hormone in children have positive effects on  
48 parenting stress<sup>36</sup>. Beyond the field of sleep medicine, aMT seems to be an effective  
49 antioxidant agent<sup>37</sup> and have neuroprotective effects<sup>38, 39</sup>.

50 In spite of the numerous investigations carried out in relation to aMT, important  
51 questions still remain to be solved in the context of pediatric sleep disturbances. Among  
52 them we highlight: the particular alteration of aMT secretion in some primary sleep  
53 disturbances or in those ones related to several neurodevelopmental disorders, such as  
54 Attention Deficit and/or Hyperactivity Disorder<sup>40</sup>; the specific sleep disorder in which  
55 aMT gets better results; and the most appropriated dosage or the treatment duration  
56 when aMT is administered in the early stages of life<sup>41</sup>.

57 In relation to possible alterations of aMT production in the context of different  
58 sleep disorders, the majority of studies conducted in adults have demonstrated the

59 existence of a significant association between insomnia and low aMT production<sup>42-47</sup>,  
60 while others have reported either a tendency or no correlation between these variables<sup>48-</sup>  
61 <sup>50</sup>. Most of these investigations measured the concentration of 6-sulphatoxymelatonin  
62 (aMT6s), the major metabolite of aMT in the urine<sup>51</sup>. Regarding circadian rhythm sleep  
63 disorders, it is now recognized a delayed aMT secretion in patients with delayed sleep-  
64 phase syndrome (DSPS)<sup>52</sup>. In the context of advanced sleep-phase syndrome, several  
65 studies have provided evidence that it is an inherited sleep/wake rhythm disorder<sup>53-55</sup>,  
66 involving disturbances in both the sleep/wake rhythm and melatonin rhythm as  
67 measured by dim light melatonin onset (DLMO)<sup>53</sup>. However, nowadays there is no  
68 study that had reported specific aMT secretion patterns in children with different  
69 primary sleep disorders.

70 Our hypothesis was that to know the particular alteration of aMT production in  
71 the diverse sleep disorders may help us to identify those ones that would benefit from  
72 aMT treatment. The main contribution of this study is based on analyzing different  
73 circadian patterns of urinary aMT6s excretion in a group of children with diverse  
74 primary sleep disorders in comparison with a control group.

75

## 76 **Methods**

### 77 *Study population*

78 Participants came from the Health Area of Granada (Spain) and were recruited  
79 among patients who attended the General Pediatric Unit and the Neuropediatric,  
80 Neuropsychology and Early Intervention Unit of San Cecilio University Hospital  
81 (Granada). The selection complied with the inclusion criteria applied to each  
82 comparison group. The control group was composed of 124 children who did not have  
83 any sleep disturbance nor neurological diseases, metabolic or endocrine disorders. All  
84 of them were healthy children who attended the hospital because of a transient and  
85 slight illness that was cured in a few days. The group of children with sleep disorders  
86 was composed of other 124 patients who were diagnosed with one of the sleep disorders  
87 recognized by the third edition of the International Classification of Sleep Disorders  
88 (ICSD-3)<sup>56</sup>. They were characterized by the absence of any neurological, metabolic and  
89 endocrine disorder able to justify the present symptoms.

#### 90 *Study protocol*

91 *Clinical procedure and sample collection.* A complete medical record and a  
92 careful physical examination were initially performed to guide the diagnosis and discard  
93 other pediatric diseases that might secondarily cause sleep disorders. In the group of  
94 children with sleep disturbances, the final diagnosis of the specific sleep disorder was  
95 based on the information provided by sleep diaries, actigraphy and polysomnography  
96 (PSG). Actigraphs (MotionWatch<sup>®</sup>, Cambridge Neurotechnology Ltd., Cambridge, UK)  
97 were worn on the non-dominant wrist 24 hours a day, for 7 consecutive days. PSG was



98 used to confirm the diagnosis when a hypersomnolence, sleep-related breathing  
99 disorders, sleep-related movement disorders or parasomnias were suspected. To  
100 evaluate urinary aMT6s levels and its circadian variation, urine samples were collected  
101 over a period of 24 hours in both groups. Isolated urine samples (12-hour urine) were  
102 obtained from the diurnal (from 9.00 am to 9.00 pm) and nocturnal (from 9.00 pm to  
103 9.00 am of next day) urine collections, as well as from their mixture (24-hour urine).

104 All procedures were carried out in accordance with the Helsinki Declaration as  
105 revised in 2013<sup>57</sup>. Written informed consent signed by both parents or legal guardians  
106 was required to participate in the study and to publish the results, as well as the assent  
107 of school aged children to their involvement in the research. The written informed  
108 consent was also required from patients over 12 years and sufficiently mature in relation  
109 to their developmental age.

110 *Measurement of urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations.*  
111 Radioimmunoassay (RIA) was carried out to determine aMT6s levels. RIA consisted of  
112 three main phases: 1) addition of urine samples (containing an unknown quantity of the  
113 hormone) to the combination of radiolabeled hormone and its antibody. The hormone  
114 was labeled with gamma-radioactive isotopes of iodine (<sup>125</sup>I). The unlabeled aMT  
115 competed with the labeled aMT causing its displacement from the antibody; 2)  
116 Separation of antibody-bound and unbound hormone; 3) Measurement of the



117 radioactivity of bound and unbound hormone. The amount of urinary aMT6s was  
118 quantified by comparing its radioactivity to that one of a reference amount.

### 119 *Statistical analysis*

120 Analyses were conducted using Statgraphics Centurion version XVII (Statpoint  
121 Technologies, Inc., Warrenton, Virginia, US). Descriptive data were presented as mean  
122  $\pm$  standard deviation (SD). The two-tailed Student's-t test for independent samples was  
123 carried out to compare means of urinary aMT6s values between both groups of patients.  
124 In addition, one-way analysis of variance (ANOVA) was performed with Bonferroni  
125 post-hoc analysis to compare patterns of aMT production with respect to circadian  
126 variation of aMT6s concentrations. The level of significance was set at the usual alpha  
127 ( $\alpha$ ) = 5%.

128

## 129 **Results**

### 130 *Study population*

131 The control group consisted of 64 boys (51.61%) and 60 girls (48.40%), aged 4-  
132 15 years ( $9.50 \pm 3$  years) at study onset. They were diagnosed with the illnesses shown  
133 in Table 1. The group with sleep disorders was composed by 65 boys (52.42%) and 59  
134 girls (47.60%), aged 4-14 years ( $9.33 \pm 3$  years). According to the major sleep disorders  
135 considered by the ICSD-3, the largest number of cases was diagnosed with different  
136 types of parasomnias ( $n=45$ ; 36.30%), followed by circadian rhythm sleep-wake

137 disorders (n=40; 32.26%) and insomnia disorders (n=22; 17.74%). Sleep-related  
138 movement disorders accounted for 5.64% of patients (n=7). Sleep-related breathing  
139 disorders and central disorders of hypersomnolence each represented 4% (n=5) of the  
140 total. The percentages of patients diagnosed with each sleep disorder are represented in  
141 Table 2.

#### 142 *Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels*

143 Concentrations of aMT6s (pg/ml) obtained by both groups in diurnal and  
144 nocturnal urine, as well as in 24-hour urine, are shown in Table 3. As we can observe,  
145 circadian variations of aMT6s levels were more evident in the control group, which  
146 showed marked differences between diurnal and nocturnal levels. In addition, aMT6s  
147 concentrations in 24-hour urine were significantly lower ( $p < 0.001$ ) in the group with  
148 sleep disorders ( $33.70 \pm 15.40$  pg/ml) in comparison with the control group ( $41.17 \pm$   
149  $14.3$  pg/ml). This finding is particularly interesting if we take into consideration that  
150 aMT6s levels measured in 24-hour urine are related to daily aMT production and global  
151 excretion rate.

152 On the other hand, four different aMT production and excretion patterns were  
153 distinguished when the group with sleep disorders was analyzed in detail:

154 1) An excretion pattern that was similar to the control group and it was shown by  
155 76 patients with sleep disorders (61.30%). This pattern was taken as a reference

156 (*standard aMT production pattern*). Urinary aMT6s concentrations in this subgroup are  
157 shown in Table 4.

158 2) Other excretion pattern was characterized by deficient urinary aMT6s levels  
159 (Table 4) in comparison with the reference pattern and it was considered as a *low aMT*  
160 *production pattern*. Twelve patients with sleep disorders (9.67%) were classified in this  
161 subgroup.

162 3) A third excretion pattern represented by 18 patients with sleep disorders  
163 (14.51%) was defined by the absence of circadian variation of urinary aMT6s  
164 concentrations (Table 4). This is the reason why this pattern was considered as a *aMT*  
165 *production pattern with absence of circadian variation*.

166 4) Finally, the remaining 18 patients with sleep disorders (14.51%) exhibited  
167 higher urinary aMT6s levels than the reference pattern (Table 4). This subgroup was  
168 considered as showing a *aMT hyperproduction pattern*.

169 The comparative analysis between the different aMT production patterns with  
170 respect to aMT6s levels in 12-hour and 24-hour urines are shown in Tables 5 to 7.

171

## 172 Discussion

173 Modifications of sleep patterns in children are secondary to a wide range of  
174 normal developmental and physical maturational changes across childhood and  
175 adolescence, as well as environmental influences<sup>1</sup>. A good example is the physiological  
176 acquisition of a rhythmic secretion of aMT. While aMT secretion follows a circadian

177 rhythm in umbilical cord blood (through placenta), infants do not acquire an  
178 independent aMT secretion rhythm after several months<sup>58-60</sup>.

179 Sleep induction is the most recognized property of aMT<sup>41</sup>. In addition, this  
180 hormone is able to increase total sleep time and improve overall sleep quality compared  
181 to placebo<sup>33</sup>. A double-blind, placebo-controlled study was conducted by Smits et al.<sup>61</sup>  
182 in order to establish the efficacy of 5 mg of aMT in 40 schoolchildren aged 6-12 years  
183 who suffered more than 1 year from chronic sleep onset insomnia. The administration  
184 of exogenous aMT advanced sleep onset and DLMO, as well as increased total sleep  
185 duration. Eighteen months after the start of the trial, in 13 of the 38 children who could  
186 be followed up, aMT treatment was stopped because their sleep pattern was normalized.  
187 Similar results were obtained by Braam et al<sup>62</sup>, who performed a meta-analysis of  
188 placebo-controlled randomized trials of aMT in individuals with intellectual disabilities  
189 and sleep problems. They even reported minor adverse effects with a same incidence in  
190 both aMT and placebo phases, as it has been highlighted by subsequent studies<sup>63, 64</sup>.

191 Children with severe psychomotor retardation (which is frequently associated  
192 with epilepsy and/or blindness) often present an irregular sleep pattern with very low  
193 levels of urinary excretion of aMT6s and an absence of circadian variation<sup>65</sup>. These  
194 patterns are similar to those ones found in our study (*low aMT production pattern/aMT*  
195 *production pattern with absence of circadian variation*). In light of these results, it is  
196 reasonable to consider patients with neurological disorders as the best candidates to

197 receive exogenous aMT. In these individuals, treatment with aMT is recognized to  
198 increase nocturnal sleep duration and decrease diurnal sleep episodes with minimal  
199 adverse effects. In this way, total sleep duration in 24 hours remains unchanged after  
200 aMT administration<sup>66-69</sup>.

201 Although aMT is as effective as other sleep-inducing drugs available in the  
202 market, its exact mechanism of action depending on the context still remains to be  
203 clarified<sup>40, 41</sup>. However, there are some indirect findings about the role of this hormone  
204 in human physiology: A) most organisms, including humans, show daily rhythms of  
205 about 24 hours in physiology, hormonal function and behavior. These rhythms are  
206 particularly related to aMT circadian production. In this context, the presence of light in  
207 the night decreases its production and cause nocturnal awakenings<sup>70</sup>. B) aMT induces a  
208 significant suppression of core body temperature in humans, leading to a muscle  
209 relaxation that precedes sleep<sup>71</sup>. C) Several neuropeptides and biogenic amines  
210 structurally and functionally related to aMT are involved in sleep mechanisms<sup>72</sup>. D) In  
211 addition, aMT has been found to be a free radical scavenger and antioxidant<sup>25</sup>.

212 Some studies have concluded that the administration of aMT is only useful in  
213 cases of circadian rhythm sleep disorders, which are frequently caused by a visual  
214 disorder because of the elimination of the synchronizing effect of exposure to light<sup>17</sup>.  
215 Nevertheless, our results suggest two clear indications for aMT administration: 1) the  
216 presence of a low aMT production pattern and/or 2) a disturbed circadian rhythm. These

217 circumstances are also considered by previous investigations, like the placebo-  
218 controlled clinical trial conducted by Uberos et al.<sup>73</sup> in children with severe epileptic  
219 disorders. After 3 months of aMT administration, the results of this study showed that  
220 the therapeutic trial with aMT was useful against intrinsic sleep disorders that produce  
221 alterations in the circadian rhythm, insufficient hormone production or phase  
222 lagging/leading.

223         Similar situations can be found in different clinical scenarios apart from primary  
224 sleep disorders, like periumbilical cramps, epileptic disorders, progressive  
225 encephalopathies, Angelman syndrome, Sanfilippo syndrome, Down syndrome, spina  
226 bifida or atopic dermatitis<sup>74-78</sup>. In this regard, Guénolé et al.<sup>79</sup> have recommended  
227 analyzing separately the effects of aMT administration in each neurodevelopmental  
228 disorder with specific sleep disturbances. This statement induced us to hypothesize that  
229 studying aMT production and secretion rhythm in each specific disorder may provide  
230 information in relation to the evolution and the response to treatment.

231         In this context, it would be reasonable to think that disturbances of aMT  
232 production and secretion might respond to a primary or secondary pineal gland disorder.  
233 Therefore, changes of aMT production pattern could be considered as early biological  
234 markers of secondary organic pathologies<sup>22</sup>. This is the case of autism spectrum  
235 disorders (ASD) and chronic fatigue syndrome (CFS) in adolescents, in which increased  
236 aMT levels have been reported<sup>80, 81</sup>.



237           Other interesting finding of our study is the existence of a *aMT hyperproduction*  
238 *pattern* in children with primary sleep disorders. As we have mentioned above, CFS and  
239 ASD are two examples of this pattern. In the case of CFS, putative increases in central  
240 noradrenaline might be responsible for high nocturnal aMT levels<sup>80</sup>. On the other hand,  
241 patients with ASD in whom the effect disappeared within a few weeks have been shown  
242 to be CYP<sub>1A2</sub> poor metabolizers due to a single nucleotide polymorphism in the CYP<sub>1A2</sub>  
243 gene<sup>82</sup>. Therefore, these results challenge the efficacy of aMT administration for the  
244 secondary sleep problems present in these disorders. In children with primary sleep  
245 disorders, the varied underlying mechanisms that lead to an overproduction of aMT  
246 might be hormonal (pineal-hypothalamic-pituitary-adrenal axis), metabolic (cytochrome  
247 P<sub>450</sub> enzyme CYP<sub>1A2</sub><sup>83</sup>) or even signal-transduction problems through aMT receptors  
248 (MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub><sup>84</sup>). Notwithstanding, such mechanisms are beyond the scope of this  
249 article and represent an engaging field for further investigation.

250           Taking into consideration all the above-mentioned evidences, we conclude that  
251 aMT is a useful and a safe therapeutic resource in children with sleep disorders. Some  
252 aspects in relation to dosage, time of administration, specific indications for aMT  
253 administration and therapeutic monitoring still remain to be defined<sup>85</sup>. In this respect, it  
254 would be recommendable to start by measuring accurate endogenous aMT levels in  
255 saliva and calculating the DLMO, which occurs between 7.00 pm and 11.00 pm in  
256 children aged 6 to 12 years<sup>61, 86, 87</sup>. DLMO is a valuable tool in assessing circadian

257 rhythm sleep disorders and its value varies depending on each patient<sup>88</sup>. On the other  
258 hand, several authors have stated that aMT6s is the major aMT metabolite and its  
259 urinary levels accurately reflect serum aMT concentrations<sup>89</sup>. aMT is metabolized to 6-  
260 hydroxymelatonin and N-acetylserotonin in the liver, which are further conjugated with  
261 sulfate and glucuronide and excreted in urine<sup>90</sup>. The majority of exogenous aMT is  
262 excreted in urine as 6-hydroxymelatonin sulfate (85%). Other urinary metabolites are 6-  
263 hydroxymelatonin and N-acetylserotonin sulfate<sup>91</sup>. Minor quantities (1%) are excreted  
264 unchanged, although these quantities might increase when high doses of aMT are  
265 administered<sup>92, 93</sup>. Excretion pattern of exogenous aMT is similar to that one of the  
266 endogenous hormone<sup>93</sup>. In addition, if aMT production varies with age<sup>94, 95</sup>, it is  
267 reasonable to recommend analyzing aMT production and its secretion rhythm in a next  
268 future before treating sleep problems.

269 Our study included several limitations: endogenous aMT levels in blood or  
270 saliva, which would complement our knowledge about aMT secretion rhythms of our  
271 patients, were not measured. Inter-individual differences of aMT concentrations due to  
272 age and sex were not considered either. On the other hand, it is noteworthy that several  
273 general limitations have been attributed to the above-mentioned technique of RIA. First  
274 of all, this method can be affected by relatively rare but clinically significant  
275 interferences (cross-reactivity)<sup>96</sup>, especially due to the presence of heterophile  
276 antibodies<sup>97</sup>. Second, the high accessibility to RIA might lead to an excessive use of this



277 method and, consequently, decrease its positive predictive value<sup>98</sup>. Different variations  
278 in RIA methods have been described by using different antibodies, by changing isotopes  
279 or by altering the separation procedure<sup>99</sup>. Specifically, in the case of aMT, the isotope  
280 <sup>125</sup>I is more affected by non-specific bindings than other isotopes, although it allows a  
281 lower detection limit and the use of a smaller amount of sample<sup>99</sup>. In this context, it  
282 would have been interesting for our study to report the sensitivity and specificity levels  
283 of aMT6s assay in the diverse types of sleep disorders.

284         To our knowledge, the present study is the first in which specific alterations of  
285 aMT production patterns in children with different primary sleep disorders are explored.  
286 Definitely, the evidence supports that not all children with sleep disturbances do  
287 respond to aMT treatment. The main strength of our study is to explain, at least  
288 partially, this divergence found in literature. In addition, it highlights the importance of  
289 analyzing specific alterations of aMT secretion in each sleep disorder before starting  
290 treatment.

291

**292 Acknowledgments**

293           This work is part of the Doctoral Thesis entitled “Actigraphic sleep assessment  
294 in children with sleep disorders and attention deficit/hyperactivity (ADHD): role of  
295 melatonin and omega-3 fatty acids” by Dr. Ana Checa-Ros.

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311 **Author Contributions**

312 AMH conceived and developed the study. AMH analyzed and interpreted data  
313 together with AMC. ACR contributed to data interpretation, drafted manuscript and  
314 designed tables. AMG contributed to statistical analysis. SNG, AJC and MCAM  
315 contributed to data acquisition. All authors critically revised the manuscript, gave final  
316 approval and agreed to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and  
317 accuracy.

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331 **Declaration of Conflicting Interests**

332           The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the  
333 research, authorship, and/or publication of this article.

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350 **Funding**

351           The authors received no financial support for the research, authorship, and/or  
352 publication of this article.

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

PEER REVIEW ONLY

369 **Ethical Approval**

370           The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of  
371 Granada (San Cecilio University Hospital).

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

**References**

1. Owens J. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. *Prim Care*. 2008; 35: 533-546.
2. Hering E, Epstein R, Elroy S, et al. Sleep patterns in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1999; 29: 143.
3. Dewald J, Meijer A, Oort F, et al. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep Med Rev*. 2010; 14: 179-189.
4. Meijer A, Habekothé H and Van Den Wittenboer G. Time in bed, quality of sleep and school functioning of children. *J Sleep Res*. 2000; 9: 145-153.
5. Wiggs L and Stores G. *Sleep Disturbance in Children and Adolescents with Disorders of Development: Its Significance and Management*. London: Mac Keith Press; 2001.
6. Howard B and Wong J. Sleep Disorders. *Pediatr Rev*. 2001; 22: 327-342.
7. Lam P, Hiscock H and Wake M. Outcomes of Infant Sleep Problems: A Longitudinal Study of Sleep, Behavior, and Maternal Well-Being. *Pediatrics*. 2003; 111: 203-207. doi: 10.1542/peds.111.3.e203.

8. Kales A. Benzodiazepine hypnotics and insomnia. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1990; 25: 7-21.
9. Greenblatt D. Pharmacology of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiatry*. 1992; 7-13.
10. Steinberg R and Soyka M. [Problems in long-term benzodiazepine treatment]. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1989; 78: 784-787.
11. Singer C, Wild K, Sack R, et al. High dose melatonin is well tolerated by the elderly. *Sleep Res*. 1994; 23: 86.
12. Cara-Granados M. [Analysis of biochemical and hematological modifications after prolonged oral intake of N-acetyl-5-methoxytryptamine in healthy volunteers] [dissertation]. Granada, Spain: University of Granada; 1998.
13. Lieberman H, Waldhauser F, Garfield G, et al. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Res*. 1984; 323: 201-207.
14. Zhdanova I, Wurtman R, Lynch H, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 57: 552-558.



15. McArthur A, Lewy A and Sack R. Non-24-hour sleep-wake syndrome in a sighted man: circadian rhythm studies and efficacy of melatonin treatment. *Sleep*. 1996; 19: 544-553.
16. Sahelian R. *Melatonin: Nature's sleeping pill*. California: Be Happier Press, 1995.
17. Jan J and O'Donnell M. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *J Pineal Res*. 1996; 21: 193-199.
18. Muñoz-Hoyos A, Espín-Quirantes C, Molina-Carballo A, et al. Neuroendocrine and circadian aspects (melatonin and beta-endorphin) of atopic dermatitis in the child. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 679-686.
19. Muñoz-Hoyos A, Bonillo-Perales A, Ávila-Villegas R, et al. Melatonin levels during the first week of life and their relation with the antioxidant response in the perinatal period. *Neonatology*. 2007; 92: 209-216.
20. Molina-Carballo A, Fernández-Tardáquila E, Uberos-Fernández J, et al. Longitudinal study of the simultaneous secretion of melatonin and leptin during normal puberty. *Horm Res*. 2007; 68: 11-19.

21. Muñoz-Hoyos A, Heredia F, Moreno F, et al. Evaluation of plasma levels of melatonin after midazolam or sodium thiopental anesthesia in children. *J Pineal Res.* 2002; 32: 253-256.
22. Muñoz-Hoyos A, Jaldo R, Molina-Carballo A, et al. Characterization of nocturnal ultradian rhythms of melatonin in children with growth hormone-dependent and independent growth delay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1181-1187.
23. Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, Molina-Carballo A, et al. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *J Child Neurol.* 1998; 13: 501-509.
24. García J, Reiter R, Guerrero J, et al. Melatonin prevents changes in microsomal membrane fluidity during induced lipid peroxidation. *FEBS Lett.* 1997; 408: 297-300.
25. Reiter R, Tang L, García J, et al. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci.* 1997; 60: 2255-2271.
26. Blackmer A and Feinstein J. Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders: A Review. *Pharmacotherapy.* 2016; 36: 84-98.
27. Sniecinska-Cooper A, Iles R, Butler S, et al. Abnormal secretion of melatonin and cortisol in relation to sleep disturbances in children with Williams syndrome. *Sleep Med.* 2015; 16: 94-100.

28. Damiani JM, Sweet BV and Sohoni P. Melatonin: an option for managing sleep disorders in children with autism spectrum disorder. *Am J Health Syst Pharm*. 2014; 71: 95-101.
29. Wirz-Justice A and Armstro S. Melatonin: Nature's Soporific? *J Sleep Res*. 1996; 5: 137-141.
30. van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts A, et al. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010; 212: 379-391.
31. van Geijlswijk IM, Korzilius HP and Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*. 2010; 33: 1605.
32. Appleton RE and Gringras P. Melatonin: helping to MEND impaired sleep. *Archives of disease in childhood*. 2013; 98: 216-217.
33. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A and Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013; 8: e63773. doi: 10.1371/journal.pone.0063773.
34. Wassmer E, Quinn E, Whitehouse W, et al. Melatonin as a sleep inductor for electroencephalogram recordings in children. *Clinical Neurophysiology*. 2001; 112: 683-685. doi: [10.1016/S1388-2457\(00\)00554-X](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00554-X).

35. Wassmer E, Fogarty M, Page A, et al. Melatonin as a sedation substitute for diagnostic procedures: MRI and EEG. *Dev Med Child Neurol.* 2001; 43: 136.
36. van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, et al. Termination of short term melatonin treatment in children with delayed Dim Light Melatonin Onset: effects on sleep, health, behavior problems, and parenting stress. *Sleep Med.* 2011; 12: 875-879. doi: 10.1016/j.sleep.2011.03.019.
37. Reiter R, Tan D, Manchester L, et al. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys.* 2001; 34: 237-256.
38. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Arteaga O, et al. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 9379-9395. doi: 10.3390/ijms14059379.
39. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain.* 2013; 136: 90-105. doi: 10.1093/brain/aws285.
40. Cortese S. Sleep and ADHD: what we know and what we do not know. *SleepMed.* 2015; 16: 5.

41. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19: 122-133.
42. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ.* 1994; 309: 167.
43. Hajak G, Rodenbeck A, Adler L, et al. Nocturnal melatonin secretion and sleep after doxepin administration in chronic primary insomnia. *Pharmacopsychiatry.* 1996; 29: 187-192.
44. Rodenbeck A, Huether G and Hajak G. Sleep disorders and aging: understanding the causes. In: Touitou Y (ed). *Biological clocks, mechanisms and application.* Amsterdam: Elsevier; 1998: 329-332.
45. Leger D, Laudon M and Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med.* 2004; 116: 91-95.
46. MacFarlane J, Cleghorn J and Brown G. Melatonin and core temperature rhythm in chronic insomnia. *Adv Biosci.* 1984; 53: 303-306.
47. Kripke D, Elliot J, Youngstedt S, et al. Melatonin: marvel or marker? *Ann Med.* 1998; 30: 81-87.

48. Baskett J, Wood P, Broad J, et al. Melatonin in older people with age-related sleep maintenance problems: a comparison with age matched normal sleepers. *Sleep*. 2001; 24: 418-424.
49. Lushington K, Dawson D, Kennaway D, et al. The relationship between 6-sulphatoxymelatonin and polysomnographic sleep in good sleeping controls and wake maintenance insomniacs, aged 55–80 years. *J Sleep Res*. 1999; 8: 57-64.
50. Hughes R, Sack R and Lewy A. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement. *Sleep*. 1998; 21: 52-68.
51. Tzischinsky O, Shlitner A and Lavie P. The association between the nocturnal sleep gate and nocturnal onset of urinary 6-sulphatoxymelatonin. *J Biol Rhythms*. 1993; 8: 199-209.
52. Oren D, Turner E and Wehr T. Abnormal circadian rhythms of plasma melatonin and body temperature in the delayed sleep phase syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58: 379.
53. Reid K, Chang A, Dubocovich M, et al. Familial advanced sleep phase syndrome. *Arch Neurol*. 2001; 58: 1089-1094.

54. Jones C, Campbell S, Zone S, et al. Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med*. 1999; 5: 1062-1065.
55. Satoh K, Mishima K, Inoue Y, et al. Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan. *Sleep*. 2003; 26: 416-417.
56. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
57. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310: 2191-2194.
58. Kennaway D. Melatonin and development: physiology and pharmacology. *Semin Perinatol*. 2000; 24: 258-266.
59. Muñoz-Hoyos A, Rodríguez-Cabezas T, Molina-Carballo A, et al. Melatonin concentration in the umbilical artery and vein in human preterm and term neonates and neonates with acute fetal distress. *J Pineal Res*. 1992; 13: 184-191.
60. Muñoz-Hoyos A, Jaldo-Alba F, Molina-Carballo A, et al. Absence of plasma melatonin circadian rhythm during the first 72 hours of life in human infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77: 699-703.

61. Smits M, Nagtegaal E, van der Heijden J, et al. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol.* 2001; 16: 86-92.
62. Braam W, Smits MG, Didden R, et al. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51: 340-349. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03244.x.
63. Owens JA, Rosen CL, Mindell JA, et al. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep Med.* 2010; 11: 692-700. doi: 10.1016/j.sleep.2009.11.015.
64. Gringras P, Gamble C, Jones AP, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ.* 2012; 345: e6664. doi: 10.1136/bmj.e6664
65. Cavallo A, Good W, Douglas R, et al. Dose response to melatonin treatment for disordered sleep rhythm in a blind child. *Sleep Med.* 2002; 3: 159-161.
66. Ross C, Morris B and Whitehouse W. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41: 850.
67. Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, et al. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept.* 1999; 8: 105-110.



68. Jan J, Freeman R and Fast D. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41: 491-500.
69. Davitt B, Morgan C and Cruz O. Sleep disorders in children with congenital anophthalmia and microphthalmia. *JAAPOS.* 1997; 1: 151-153.
70. Martínez G. [Circadian Regulation of Behavior: Differences between Diurnal and Nocturnal Species]. *Univ Psychol.* 2009; 8: 487-496.
71. Deacon S, English J and Arendt J. Acute phase-shifting effects of melatonin associated with suppression of core body temperature in humans. *Neurosci Lett.* 1994; 178: 32-34.
72. de Lecea L and Sutcliffe J. The hypocretins and sleep. *FEBS J.* 2005; 272: 5675-5688.
73. Uberos J, Augustin-Morales M, Molina Carballo A, et al. Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. *J Pineal Res.* 2011; 50: 192-196.
74. Yung-Sen C, Ming-Hung L, Jyh-Hong L, et al. Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2016; 170: 35-42.

75. Guerrero J, Pozo D, Diaz-Rodriguez J, et al. Impairment of the melatonin rhythm in children with Sanfilippo syndrome. *J Pineal Res.* 2006; 40: 192-193.
76. Tamarkin L, Abastillas P, Chen H, et al. The daily profile of plasma melatonin in obese and Prader-Willi syndrome children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55: 491-495.
77. Uberos J, Romero J, Molina-Carballo A, et al. Melatonin and elimination of kynurenines in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010; 23: 277-282.
78. Guérolé F, Godbout R, Nicolas A, et al. Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: systematic review and discussion. *Sleep Med Rev.* 2011; 15: 379-387.
79. Guérolé F and Baleyte J. Effects of melatonin should be studied separately in each neurodevelopmental disorder and with specific sleep diagnoses. *Pediatr Neurol.* 2012; 46: 60.
80. Knook L, Kavelaars A, Sinnema G, et al. High nocturnal melatonin in adolescents with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3690-3692.

81. Chamberlain B and Herman B. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biol Psychiatry*. 1990; 28: 773-793.
82. Braam W, Keijzer H, Struijker Boudier H, et al. CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder? *J Intellect Disabil Res*. 2013; 57: 993-1000. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01595.x.
83. Claustrat B, Brun J and Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005; 9: 11-24.
84. Dubocovich M and Markowska M. Functional MT1 and MT2 Melatonin Receptors in Mammals. *Endocrine*. 2005; 27: 101-110.
85. Aldhous M, Franey C, Wright J, et al. Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations. *Br J Clin Pharmacol*. 1985; 19: 517-521.
86. Smits MG, van der Heijden K, Meijer AM, et al. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003; 42: 1286-1293.
87. van der Heijden KB, Smits MG, van Someren EJ, et al. Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic

sleep onset insomnia. *J Sleep Res.* 2005; 14: 187-194. doi: 10.1111/j.1365-2869.2005.00451.x.

88. Keijzer H, Smits MG, Duffy JF, et al. Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2014; 18: 333-339. doi: 10.1016/j.smrv.2013.12.001.

89. Kovács J, Brodner W, Kirchlechner V, et al. Measurement of urinary melatonin: a useful tool for monitoring serum melatonin after its oral administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 666-670.

90. Young I, Leone R, Francis P, et al. Melatonin Is Metabolized to JV-Acetyl Serotonin and 6-Hydroxymelatonin in Man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60: 114-119.

91. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, et al. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995; 346: 541-544.

92. Waldhauser F, Waldhauser M, Lieberman H, et al. Bioavailability of oral melatonin in humans. *Neuroendocrinology.* 1984; 39: 307-313.

93. Cavallo A. The pineal gland in human beings: relevance to pediatrics. *J Pediatr.* 1993; 123: 843-851.

94. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Martín-García J, et al. 5-Methoxytryptophol and melatonin in children: differences due to age and sex. *J Pineal Res.* 1996; 21: 73-79.
95. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Uberos-Fernández J, et al. [Pineal functioning ( melatonin levels) in healthy children of different ages. An update and the value of pineal gland study in pediatrics]. *An Esp Pediatr.* 1996; 45: 33-44.
96. Diamandis EP. Immunoassay interference: a relatively rare but still important problem. *Clin Biochem.* 2004; 37: 331-332. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2004.03.005](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.03.005).
97. Cole LA and Khanlian SA. Easy fix for clinical laboratories for the false-positive defect with the Abbott AxSym total  $\beta$ -hCG test. *Clin Biochem.* 2004; 37: 344-349. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2004.03.001](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.03.001).
98. Lepage R and Albert C. Fifty years of development in the endocrinology laboratory. *Clin Biochem.* 2006; 39: 542-557. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2006.03.007](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.03.007).
99. de Almeida E, Di Mascio P, Harumi T, et al. Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27: 879-891.

**Table Legends**

**Table 1.** Illnesses diagnosed in the control group (n=124)

**Table 2.** Sleep disorders diagnosed in the group of patients with sleep disturbances according to the ICSD-3 (n=124)

**Table 3.** Comparative analysis of urinary 6-sulphatoxymelatonin (pg/ml) levels between the control group and the group of children with sleep disorders

**Table 4.** Patterns of 6-sulphatoxymelatonin (pg/ml) excretion (melatonin production patterns) distinguished among patients with sleep disorders

**Table 5.** Comparative analysis of diurnal urinary levels of 6-sulphatoxymelatonin (pg/ml) between the different melatonin production patterns shown by patients with sleep disorders

**Table 6.** Comparative analysis of nocturnal urinary levels of 6-sulphatoxymelatonin (pg/ml) between the different melatonin production patterns shown by patients with sleep disorders

**Table 7.** Comparative analysis of 24-hour urinary levels of 6-sulphatoxymelatonin (pg/ml) between the different melatonin production patterns shown by patients with sleep disorders

**Table 1.** Illnesses diagnosed in the control group (n=124)

| <b>Illnesses</b>                  | <b>Distribution of patients<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------|---|
| Upper respiratory tract infection | 10 (8.06)                                 |
| Urinary tract infection           | 19 (15.32)                                |
| Sprain                            | 3 (2.42)                                  |
| Abdominal pain                    | 24 (19.35)                                |
| Acute otitis media                | 3 (2.42)                                  |
| Serous otitis media               | 5 (4.03)                                  |
| Transient headache                | 16 (12.90)                                |
| Surgical intervention             | 32 (25.80)                                |
| Benign skin lesion                | 12 (9.67)                                 |

**Table 2.** Sleep disorders diagnosed in the group of patients with sleep disturbances according to the ICSD-3 (n=124)

| Sleep disorder  | ICD-10 code | Distribution of patients n (%) |
|---|-------------|--------------------------------|
| Insomnia  |             | 22 (17.74)                     |
| • Chronic insomnia disorder                             | F51.01      | 5 (4.03)                       |
| • Other insomnia disorder                               | F51.09      | 17 (13.71)                     |
| Sleep-related breathing disorder                        |             | 5 (4.03)                       |
| • Obstructive sleep apnea, pediatric                    | G47.33      | 5 (4.03)                       |
| Central disorders of hypersomnolence                    |             | 5 (4.03)                       |
| • Idiopathic hypersomnia                                | G47.11      | 1 (0.81)                       |
| • Insufficient sleep syndrome                           | F51.12      | 4 (3.22)                       |
| Circadian rhythm sleep-wake disorders                   |             | 40 (32.26)                     |
| • Delayed sleep-wake phase disorder                     | G47.21      | 6 (4.83)                       |
| • Irregular sleep-wake rhythm disorder                  | G47.23      | 9 (7.25)                       |
| • Circadian sleep-wake disorder not otherwise specified | G47.20      | 25 (20.16)                     |
| Parasomnias   |             | 45 (36.30)                     |
| • Confusional arousals                                  | G47.51      | 2 (1.61)                       |
| • Sleepwalking  | F51.3       | 6 (5)                          |
| • Sleep terrors   | F51.4       | 14 (11.30)                     |
| • Nightmare disorder                                    | F51.5       | 4 (3.22)                       |
| • Sleep enuresis  | N39.44      | 13 (10.50)                     |
| • Sleep talking   |             | 6 (4.84)                       |
| Sleep-related movement disorders                        |             | 7 (5.64)                       |
| • Sleep-related leg cramps                              | G47.62      | 2 (1.61)                       |
| • Sleep-related bruxism                                 | G47.63      | 5 (4.03)                       |

Abbreviation: ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10<sup>th</sup> Revision.



**Table 3.** Comparative analysis of urinary 6-sulphatoxymelatonin (pg/ml) levels between the control group and the group of children with sleep disorders

| Urine samples   | Control group<br>(mean $\pm$ SD) | Group with sleep<br>disorders<br>(mean $\pm$ SD) | <i>t</i> -score / <i>p</i> -value <sup>a</sup> |
|-----------------|----------------------------------|--|--|
| Diurnal urine   | 17.60 $\pm$ 11.40                | 27.40 $\pm$ 7.80                                 | 7.9 / < .001                                   |
| Nocturnal urine | 72.0 $\pm$ 15.50                 | 49.80 $\pm$ 22.40                                | 9.07 / < .001                                  |
| 24-hour urine   | 41.17 $\pm$ 14.30                | 33.70 $\pm$ 15.40                                | 3.95 / < .001                                  |

Abbreviation: SD, standard deviation.

<sup>a</sup>*t*-score is derived from the application of Student's *t* test. Every *t*-score has an associated *p*-value (statistical significance).

**Table 4.** Patterns of 6-sulphatoxymelatonin (pg/ml) excretion (melatonin production patterns) distinguished among patients with sleep disorders

| Urine samples   | Normal aMT production<br>(mean ± SD) | Low aMT production<br>(mean ± SD) | No circadian variation<br>(mean ± SD) | aMT hyperproduction<br>(mean ± SD) |
|-----------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Diurnal urine   | 17.60 ± 7.40                         | 13.60 ± 8.40                      | 38.40 ± 8.40                          | 56.80 ± 12.40                      |
| Nocturnal urine | 74.60 ± 13.80                        | 40.40 ± 8.20                      | 41.60 ± 7.80                          | 94.0 ± 33.80                       |
| 24-hour urine   | 39.90 ± 8.60                         | 26.80 ± 6.50                      | 39.60 ± 7.90                          | 68.90 ± 17.40                      |

Abbreviation: SD, standard deviation; aMT, melatonin.

**Table 5.** Comparative analysis of diurnal urinary levels of 6-sulphatoxymelatonin (pg/ml) between the different melatonin production patterns shown by patients with sleep disorders

| <b>Bonferroni post-hoc analysis</b> | <b>Normal aMT production</b> | <b>Low aMT production</b> | <b>No circadian variation</b> | <b>aMT hyperproduction</b> |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Normal aMT production               |                              | $t^a = 1.51 / p > .05$    | $t = 9.83 / p < .001$         | $t = 17.50 / p < .001$     |
| Low aMT production                  | $t = 1.51 / p > .05$         |                           | $t = 7.81 / p < .001$         | $t = 13.61 / p < .01$      |
| No circadian variation              | $t = 9.83 / p < .001$        | $t = 7.81 / p < .001$     |                               | $t = 6.48 / p < .01$       |
| aMT hyperproduction                 | $t = 17.5 / p < .001$        | $t = 13.61 / p < .001$    | $t = 6.48 / p < .01$          |                            |

Abbreviation: aMT, melatonin

<sup>a</sup>t-score is derived from the application of ANOVA followed by Bonferroni post-hoc analysis. Every t-score has an associated *p*-value (statistical significance).

**Table 6.** Comparative analysis of nocturnal urinary levels of 6-sulphatoxymelatonin (pg/ml) between the different melatonin production patterns shown by patients with sleep disorders

| <b>Bonferroni post-hoc analysis</b> | <b>Normal aMT production</b> | <b>Low aMT production</b>   | <b>No circadian variation</b> | <b>aMT hyperproduction</b> |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Normal aMT production               |                              | $t^a = 6.40 /$<br>$p < .01$ | $t = 7.20 /$<br>$p < .001$    | $t = 4.30 /$<br>$p < .05$  |
| Low aMT production                  | $t = 6.40 /$<br>$p < .01$    |                             | $t = 0.18 /$<br>$p > .05$     | $t = 8.36 /$<br>$p < .001$ |
| No circadian variation              | $t = 7.20 /$<br>$p < .001$   | $t = 0.18 /$<br>$p > .05$   |                               | $t = 9.14 /$<br>$p < .001$ |
| aMT hyperproduction                 | $t = 4.30 /$<br>$p < .05$    | $t = 8.36 /$<br>$p < .001$  | $t = 9.14 /$<br>$p < .001$    |                            |

Abbreviation: aMT, melatonin

<sup>a</sup>t-score is derived from the application of ANOVA followed by Bonferroni post-hoc analysis. Every t-score has an associated *p*-value (statistical significance).

**Table 7.** Comparative analysis of 24-hour urinary levels of 6-sulphatoxymelatonin (pg/ml) between the different melatonin production patterns shown by patients with sleep disorders

| <b>Bonferroni post-hoc analysis</b> | <b>Normal aMT production</b> | <b>Low aMT production</b> | <b>No circadian variation</b> | <b>aMT hyperproduction</b> |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Normal aMT production               |                              | $t^a = 4.17 / p < .05$    | $t = 0.11 / p > .05$          | $t = 10.90 / p < .001$     |
| Low aMT production                  | $t = 4.17 / p < .05$         |                           | $t = 3.04 / p < .05$          | $t = 11.19 / p < .001$     |
| No circadian variation              | $t = 0.11 / p > .05$         | $t = 3.04 / p < .05$      |                               | $t = 8.71 / p < .001$      |
| aMT hyperproduction                 | $t = 10.90 / p < .001$       | $t = 11.19 / p < .001$    | $t = 8.71 / p < .001$         |                            |

Abbreviation: aMT, melatonin

<sup>a</sup>t-score is derived from the application of ANOVA followed by Bonferroni post-hoc analysis. Every t-score has an associated *p*-value (statistical significance).

2) Molina-Carballo A, Checa-Ros A, Muñoz-Hoyos A. Treatments and compositions for attention deficit hyperactivity disorder: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* July 2016; 26(7):799-814.

EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, 2016  
VOL. 26, NO. 7, 799-814  
<http://dx.doi.org/10.1080/13543776.2016.1182989>



REVIEW

## Treatments and compositions for attention deficit hyperactivity disorder: a patent review

Antonio Molina-Carballo<sup>a,b</sup>, Ana Checa-Ros<sup>b</sup> and Antonio Muñoz-Hoyos<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, Spain; <sup>b</sup>Servicio de Neuropediatría, Neuropsicología y Atención Temprana, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio, Complejo Hospitalario Granada, Granada, Spain

ABSTRACT

**Introduction.** Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) is a syndrome that affects children prior to 12 years of age. ADHD manifests as inappropriate behavior and learning difficulties and, in many cases, it persists into adulthood. In most cases, pharmacological treatment is sufficient; however, this approach frequently does not address all symptomatology of comorbidities and also affects the risk of secondary side effects that may influence compliance.

**Areas covered.** This review emphasizes the recent progress in ADHD treatment, which was published in the patent literature from 2005-2015. We focused on novel mechanisms of action and potential treatments for achieving control of ADHD comorbidities, offering theoretical advantages compared with current medication. Newer agents are also proposed in recent patents and compounds for child and adult ADHD.

**Expert opinion.** The patented drugs and compositions may provide a greater opportunity to develop more personalized, effective, and tolerable medications, without the liability of abuse. Particularly interesting will be the results obtained with drugs with a dual mechanism of action, agonists of trace amine receptors, and compounds that exhibit cognitive enhancing properties. Effectiveness and efficacy studies are also necessary to determine whether the characteristics of different drugs are related to their effects on disease.

ARTICLE HISTORY

Received 11 August 2015  
Accepted 22 April 2016  
Published online 12 May 2016

KEYWORDS

ADHD; ADHD comorbidities; non-stimulant drugs; stimulant drugs

### 1. Introduction

The fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) includes attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) as a neurodevelopmental disorder. The DSM-5 incorporated a revised age of onset criterion prior to the age of 12 years to improve the diagnosis of older teenagers and adults.[1]

In addition to the key features of ADHD, the vast majority of ADHD patients have at least one comorbid condition, e.g. conduct disorder, depressive symptoms, or sleep disorders. Both ADHD subtypes exhibit depressive symptoms; however, externalizing behavior problems and aggression appear to be related to the hyperactive-impulsive ADHD symptom domain, as well as the overall ADHD symptom severity.[2]

Some theories that support the neurobiological basis of ADHD are based on two complementary models, both of which are based on the dysregulation of interacting neural pathways, i.e. the inhibitory noradrenergic fronto-cortical activity on dopaminergic striatal structures and the ascending dopamine circuits in the limbic system.[3]

A lack of frontal lobe inhibition of the motor cortex leads to hyperactivity. Deficient frontal lobe inhibition of the amygdala results in impulsivity. ADHD may involve abnormal regulation of large-scale brain networks, such as the brain default

network. This network comprises a set of brain areas that are active even when the individual is not focused on the outside world and is in a resting state. In ADHD, there may be an inadequate suppression of the default network by the task-active system.[4] The neurotransmitters primarily implicated in ADHD include dopamine and norepinephrine.

This review covers the patents issued since the previous reviews from Howard [5,6] and includes the methods and compositions related to ADHD treatment. The US Food and Drug Administration (FDA) approved six formulations for the pharmacological treatment of ADHD during the period of 2004-2015.

For optimum ADHD treatment, there is a general agreement regarding the need for a comprehensive plan, including psychoeducation, parent/caregiver management training, behavioral and educational interventions, and medications; all methods should be balanced to create a paradigm for each individual with ADHD. Considerable evidence has accumulated over several decades that indicates that most patients with ADHD symptoms may be successfully treated via psychopharmacotherapies.[7] The most common pharmacological approach to ADHD treatment includes psychostimulants (methylphenidate (MPH) and amphetamines (AMFs)), norepinephrine reuptake inhibitors, and alpha-2 agonists (Figure 1). Short- and long-acting formulations of the stimulants MPH and AMF, with the option of administration via a

CONTACT Antonio Muñoz-Hoyos [amunozh@ugr.es](mailto:amunozh@ugr.es) Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Avda de la Investigación 11, Edificio A, 7<sup>o</sup> pl, 18016-Granada, España

This work is a component of a Doctoral thesis.

© 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



## Article highlights

- There are numerous patents that describe novel compounds and mechanisms of action for ADHD treatments. Other inventions propose formulations based on the molecular conjugates of a known efficacious ADHD drug with a nutraceutical, which aim to obtain an augmented response while reducing undesirable secondary effects.
- The main objectives of new drugs are to not only treat the nuclear symptoms of ADHD supported by the DSM-5 but also simultaneously ameliorate comorbid diseases (e.g. conduct disorders and depressive symptoms, as the higher incidence), with single or combined treatments.
- Examples of drugs under development include compounds not related to amphetamines (AMFs); however, their effects are intermediated by the receptors of trace amines (TAARs).
- Dual ligands that target dopamine and serotonin receptors may be useful for ADHD comorbid with a conduct disorder.
- Other compounds in development include several non-peptide antagonists of neurokinin receptors, based on the fact that neurokinins are substances structurally related to the neuropeptides that modulate dopaminergic transmission.

This box summarizes key points contained in the article.

transdermal extended release film, were first approved in 2006 for MPH and were recently patented for AMF,[8] the selective noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine, the alpha-adrenergic receptor agonist clonidine, and long-acting formulations of guanfacine (Table 1). The noradrenaline and dopamine reuptake inhibitor bupropion, modafinil, and tricyclic antidepressants, including imipramine, comprise other medication options.

MPH and AMFs increase dopamine and norepinephrine. Dopamine is involved in motivation (including reward and punishment), movement, frontal lobe activity, flexibility, and stability.[9] Other roles for dopamine include working mem-

ory, sustained attention, and thoughtful interpersonal decision making. Drugs that inhibit the reuptake of norepinephrine, such as atomoxetine, have also demonstrated efficacy in ADHD treatment.[10]

Modafinil (2-[(diphenylmethyl) sulfinyl] acetamide, Provigil) was approved by the FDA in 1999 only for promoting sleep. Modafinil is used off-label for various psychiatric pathologies, including ADHD, treatment-resistant depression, and schizophrenia. Modafinil exhibits robust effects on catecholamine, serotonin, glutamate, gamma-aminobutyric acid (GABA), orexin [promotes sleep], and histamine systems in the brain. Many of these effects may be secondary to catecholamine effects, with some selectivity for cortical versus subcortical sites of action. With a low rate of adverse events and a low liability for abuse, modafinil induces an overall amelioration of cognitive processes, including working memory and episodic memory, and other processes dependent on the prefrontal cortex and cognitive control. Modafinil is a good candidate agent for the remediation of cognitive dysfunction in neuropsychiatric disorders.[11]

Bupropion (Wellbutrin) is a dual action antidepressant that inhibits the reuptake of dopamine and norepinephrine [12]; comparable effectiveness to MPH has been demonstrated, but firm conclusions are difficult to make because of the relatively small sizes of the studies. Bupropion may exacerbate tics, a secondary effect, also, classically attributed to MPH, but in the latter case a recently published meta-analysis does not support an association between new onset or worsening of tics and psychostimulant use.[13] Rhine Pharmaceuticals has patented a novel bupropion compound for ADHD treatment.[14]

Tricyclic antidepressants, including desipramine and nortriptyline, have been demonstrated to be effective in ADHD treatment; however, their use has decreased because of concerns regarding cardiac toxicity. Preliminary data suggest venlafaxine may be useful in ADHD treatment.[15] Monoamine oxidase inhibitors have also been investigated as a treatment for ADHD.

Serotonin is also a modulator of dopamine. Serotonin appears to have a role in ADHD.[16] Decreased serotonin activity contributes to impulsivity. Novel fluoro-containing pyrrodoethyl derivatives of pyrido[4,3-b]indoles have been investigated for the modulation of calcium cellular pathways (e.g. as blockers of glutamate-induced transport of calcium ions), antagonism of specific serotonin receptors (e.g. 5HT6),

Table 1. Pharmacological agents approved by US Food and Drug Administration (FDA) or European Medicines Agency for attention deficit hyperactivity disorder treatment<sup>a</sup>.

|                  |   |
|------------------|---|
| Psychostimulants | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methylphenidate</li> <li>• Dextroamphetamine</li> <li>• Methamphetamine</li> <li>• Lisdexamphetamine dimesylate</li> </ul> |
| Non-stimulants   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atomoxetine</li> <li>• Guanfacine</li> <li>• Clonidine</li> </ul>  |

<sup>a</sup>All other mentioned and reviewed drugs in this paper have not received the FDA authorization yet.

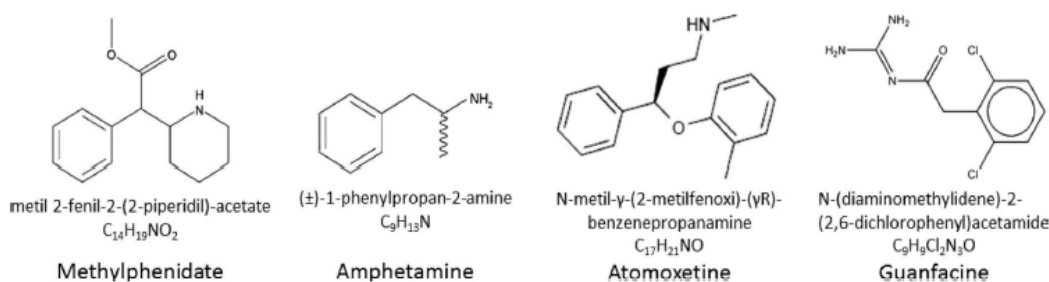


Figure 1. Chemical structures of the most common drugs for ADHD treatment.

efficient neuroprotection, use as cognition-enhancing agents, and treatment of neurological disorders and neurodegenerative diseases (e.g. Alzheimer's disease, AD).

## 2. Body

We have ordered this section according our perception about the potential of each classes of drugs to finally reach authorization of regulatory organisms for ADHD treatment.

### 2.1. Catecholamine reuptake inhibitors

The development of triple reuptake inhibitors (TRI), which rebalance 5HT, NE, and DA through the inhibition of monoamine reuptake transporters, to obtain more effective and safer antidepressants has recently been reviewed.[17] These drugs may be useful for the treatment of other central nervous system (CNS) diseases, such as ADHD, depending on the ratios of serotonin transport (SERT), norepinephrine transport (NET), and dopamine transport (DAT). Prexa Pharmaceuticals has patented several transporter inhibitors for use as treatment methods and the production of pharmaceutical preparations. The compounds may have selective DAT inhibitory activity, NET inhibitory activity, and/or SERT inhibitory activity.[18]

McLean Hospital suggested that the administration of an organic cation 3 (hOCT3) inhibitor [19] should be included in a method for ADHD treatment. hOCT3 is a compound that blocks catecholamine uptake into the presynaptic terminal or glial cells. The patented method suggests the administration of a second agent within 14 days after hOCT3 inhibitor administration. The second agent may be a norepinephrine uptake 1 inhibitor, direct, or indirect dopamine agonist, 5HT 1A agonist, alpha-2 agonist or antagonist, or cholinesterase inhibitor. Neurovance Inc. patented (1R,5S)-(+)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3-1-0]hexane as a TRI for disorders related to monoamine neurotransmitters, including ADHD, conduct disorders and substance abuse disorders.[20]

MPH ester homologs are candidate therapeutic agents, which include ethyl [21] and isopropyl [22] esters, that exhibit more selective dopaminergic actions than noradrenergic actions compared with MPH. Ethylphenidate is a selective dopaminergic agonist that is distinguished from MPH by its greater dopaminergic selectivity relative to noradrenergic actions.[21] Isopropylphenidate (IPH) is a piperidine-based stimulant drug that is closely related to MPH; however, the methyl ester is replaced by an isopropyl ester.

The Musc Foundation has a provisional patent for IPH (ritalinic acid isopropyl ester) as a novel psychotropic agent. [23] IPH exhibits unique pharmacological characteristics, including greater DAT than NET binding and cellular uptake activity, as well as greater resistance to hydrolysis and transesterification via carboxylesterase 1 relative to MPH, which results in an enhanced duration of action. The patent claims the utility of this therapeutic agent in the treatment ADHD [22] and various fatigue causing diseases and disorders, as well as medication-induced fatigue.[23] IPH was banned in the United Kingdom in 2015 following its unapproved sale as a designer drug.

Hôpitaux De Paris provided the synthesis methods for alpha-phenyl-2-piperidinemethanol and its enantiomer (S,S) and claimed that these drugs, specifically the acetate derivative and dextrophenacetoperane, may be as effective as MPH and less toxic. Phacetoperane is phenyl(piperidin-2-yl)methyl acetate (Figure 2).

In 2003, Shire patented compounds, compositions and methods for using lysine covalently attached to AMF. The oral bioavailability of this prodrug formulation of dexamphetamine is maintained at therapeutically useful doses.[24] At higher doses, the bioavailability is substantially reduced, which decreases the oral or parenteral route abuse liability. Lisdexamphetamine, which was approved by the FDA in 2007, is a therapeutically inactive molecule until its enzymatic hydrolyzation, primarily in the blood, to active dexamphetamine. This prodrug has a duration effect of 13 h in children and 14 h in adults, in a consistent manner throughout the day, with dose-dependent improvements in the core symptoms of ADHD.

Shire PLC seeks an adult indication for SHP465 (triple-bead mixed AMF salts – MAS: compositions comprise dexamphetamine sulfate and lisdexamphetamine [25]) as a treatment for ADHD. Shire is also simultaneously conducting a study with the primary objective to evaluate the efficacy and safety of SHP465 administered as a daily morning dose in pediatric patients with ADHD. This composition exhibited significantly greater performance values compared with placebo at 16-h post dosing, with an onset of action initiated at 4-h post dosing.

Mazindol is an imidazoisoindole derivative (not related to AMFs or metabolized to an AMF-like compound) that acts as a catecholaminergic agonist with a greater consistency in drug delivery and a lower potential for abuse; it acts by blocking dopamine and norepinephrine reuptake similar to AMF. Mazindol may be administered as a monotherapy or in

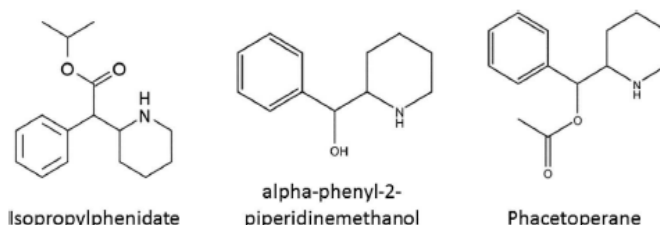


Figure 2. ADHD drugs related to methylphenidate.



combination with one or more compounds, including psychostimulants, for the indication of ADHD and associated or co-morbid symptoms.[26] A preliminary study (phase II) indicates that mazindol may be an effective, well-tolerated, and long-term acting agent for the treatment of ADHD in children.

Atomoxetine primarily functions as a selective norepinephrine reuptake inhibitor; however, it also increases dopamine activity in the prefrontal cortex and blocks *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. The norepinephrine transporter also reuptakes dopamine; thus, its inhibition increases dopamine. Atomoxetine was the first non-stimulant FDA approved drug (2002) for ADHD treatment,[27] with properties that result in a substantially lower abuse potential than MPH or AMFs. Atomoxetine is not commonly classified as an antidepressant; however, it increases noradrenergic activity similar to tricyclic antidepressants, venlafaxine, and duloxetine. Recently, Aptalis Pharmatech, Inc., patented orally disintegrating atomoxetine tablets,[27] and Wifor Co. combined docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and atomoxetine and/or an anxiolytic for ADD treatment.[28]

Similar to atomoxetine, edivoxetine (Eli Lilly), Figure 3, is another selective norepinephrine reuptake inhibitor and non-stimulant medication that increases the extracellular concentrations of norepinephrine [29]; its efficacy and safety have been demonstrated in pediatric patients with ADHD. Edivoxetine at doses of 0.2 and 0.3 mg/kg/day demonstrated efficacy in ADHD treatment, despite the presence of a sizeable placebo response, without unexpected adverse events. Phase III clinical trials are ongoing.

Centanafadine (EB-1020, Neurovance), Figure 3, is another TRI in phase II clinical trials for ADHD. Similar to atomoxetine, EB-1020 primarily inhibits the reuptake of norepinephrine,[30] and to a

lesser extent, it also inhibits the reuptake of dopamine and serotonin, in a ratio of 1:6:14, respectively, to improve focus, attention, and executive function. EB-1020 is an effective medication that increases dopamine activity in a manner that is both lower and slower than stimulants, which reflect properties that may reduce the risk of abuse and diversion. The mild effect on serotonin may help relieve the anxiety and depression that may accompany ADHD, and it may also moderate on-off effects and improve overall tolerability. In a phase IIa clinical trial of centanafadine-sustained release, adult patients with ADHD exhibited a treatment response that approaches the efficacy of stimulants.

A novel compound, dasotraline (Sunovion Pharmaceuticals), Figure 3, is a dual dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor. Dasotraline differs from psychostimulants that facilitate the direct release of dopamine and norepinephrine, and it also differs from non-stimulants, such as atomoxetine, that only inhibit norepinephrine transporters. In a clinical trial in adults, dasotraline (Figure 4, right) administered via once-daily dosing [31] was effective and well tolerated, especially at lower doses. This drug may be considered a TRI because it also increases extracellular levels of serotonin, although with substantially less potency than the potent inhibition of dopamine and noradrenaline transporters. The weak potency on serotonin receptors theoretically decreases its potential utility as an antidepressant.

In addition to dasotraline and edivoxetine, another drug that acts as a norepinephrine reuptake inhibitor includes viloxazine (SPN-812, Supernus Pharmaceuticals). This compound is a morpholine derivative with a robust antidepressant effect; it also has a stimulant effect that is similar to AMFs, with the exception of signs of dependence and a minimal potential for abuse and dependence, and a favorable side-effect profile compared with the non-stimulant ADHD medications currently available. Viloxazine is clinically effective for ADHD in adults, and an investigation of the efficacy and safety of viloxazine extended release [32] is ongoing in children with ADHD (NCT02633527).

Otsuka pharmaceuticals has developed new *N,N*-substituted 3-aminopyrrolidine compounds (Figure 4, left) that act as potent TRIs with a broad therapeutic spectrum, compared with the known antidepressants, to produce therapeutic effects after short-term administration.[33] Lundbeck provides indane compounds, based on the formula shown in Figure 4

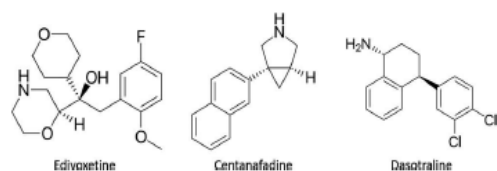


Figure 3. Representative TRI (triple reuptake inhibitor) ADHD drugs.

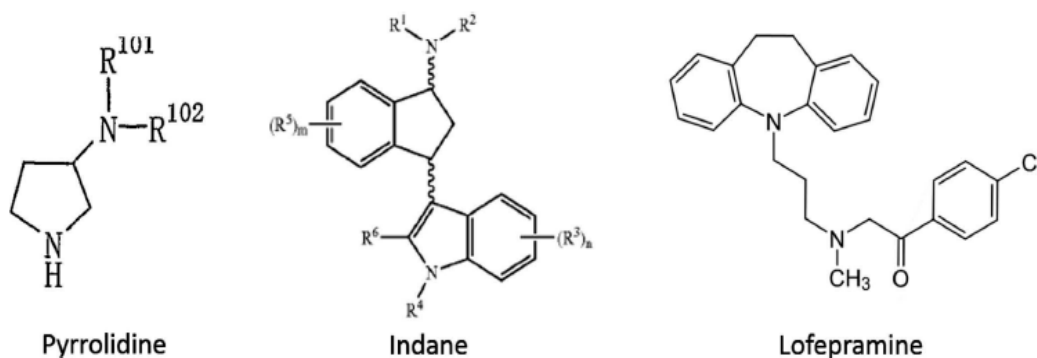


Figure 4. Other triple reuptake inhibitor compounds with broad therapeutic effects compared with known antidepressants.

(center), as other TRI options for the development of ADHD drugs.[34]

Neurocure Ltd patented compounds that exhibit activity as potent noradrenaline reuptake inhibitors (e.g. a NA:5HT ratio of greater than or equal to approximately 1000:1) and activity at the dopamine D2 receptor sites (e.g. lofepramine).[35] Lofepramine is a tricyclic antidepressant (Figure 4, center-right), which is structurally similar to imipramine and is extensively metabolized to desipramine, with very low cardiotoxicity. No clinical trials have been conducted with lofepramide in ADHD patients.

Finally, droxidopa, a noradrenaline prodrug used as an antihypertensive, has been investigated in a pilot open-label study and improved ADHD symptoms in adults without significant side effects.[36]

### 2.2. Serotonin receptor agonists

Eltoprazine hydrochloride (Amarantus Bioscience) is a phenylpiperazine drug with serotonergic agent properties (primarily acts as a 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> partial agonist; however, it also acts as a 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist). Eltoprazine was originally developed for the treatment of pathological aggression in humans, and clinical studies did not conclusively demonstrate its efficacy.[37] As a non-stimulant drug, it is currently in phase III clinical trials for the treatment of adult ADHD. Despite targeting serotonergic receptors, preliminary evidence suggests that it is significantly effective for the treatment of inattentiveness and hyperactivity; however, it does not ameliorate the clinical scales of impulsiveness.

Novel deuterium-enriched pyridinone carboxamide derivatives obtained from the formula shown in Figure 5 (right) act as partial or full agonists of serotonin receptor subtype 4 (5HT<sub>4</sub>). The patent claims (Danoa DS [38]) a pharmaceutical composition that comprises a carrier and the deuterium enriched compound, administered alone or in combination with donepezil or memantine, as cognitive enhancers.

### 2.3. Alpha-2a-receptor agonists

In the prefrontal cortex (PFC), postsynaptic alpha-2a-adrenoreceptor stimulation results in increased dendritic firing during delay periods for preferred directions, whereas moderate levels of D1 receptor stimulation result in a reduction of delay-related firing to non-preferred directions, which enables representational control in the PFC. Presynaptic autoreceptors mediate a retrograde transfer of information via a negative feedback mechanism. Initially documented for norepinephrine, an autoreceptor-mediated negative feedback mechanism

exists for other neurotransmitters, including dopamine, serotonin, acetylcholine, histamine, GABA, and glutamate.[39]

Guanfacine selectively stimulates postsynaptic alpha-2a-receptors, which enables greater control over attention and impulsivity. Guanfacine also decreases the activity of the locus coeruleus. Guanfacine has been used off label to treat ADHD since the 1990s. A sustained-release guanfacine formula (Intuniv) was approved in 2009 for ADHD treatment only for children and adolescents aged 6–17 years as either a monotherapy or in combination with psychostimulants.[40] The common side effects are similar to psychostimulants, with an advantage that patients do not suffer significant weight changes compared with psychostimulants.

In contrast to guanfacine, clonidine is nonselective for the alpha-2-receptor subtypes. Clonidine ER (clonidine extended release, Kapvay) was approved for ADHD in 2010. Overall, clonidine is less effective than psychostimulants. The benefits of clonidine primarily include improvements in hyperactivity and impulsivity rather than attention, and the sedative effects of clonidine may further impair attention; a combination clonidine with MPH may be useful in comorbid oppositional defiant disorder, conduct disorder, tic disorders or insomnia associated with ADHD.[7] Similar to guanfacine, clonidine decreases the activity of the locus coeruleus. Both drugs are classified as non-stimulant drugs because they do not increase dopamine activity in the nucleus accumbens.

Arbor Pharmaceuticals has completed a phase II trial (AR08) in children with ADHD (NCT01876719) with another α-2 adrenergic receptor agonist.[41] This drug has also been investigated for smoking cessation. AR08 stimulates specific receptors of norepinephrine with no significant influence on dopamine neurotransmission, which thereby minimizes the likelihood of abuse or dependence.

### 2.4. Trace amine (TA) receptor agonists

AMFs act via the activation of a TA receptor,[42] which increases biogenic amine and excitatory neurotransmitter activity in the brain. Their most pronounced effects are obtained by targeting the catecholamine neurotransmitters norepinephrine and dopamine.

Hoffman La Roche have issued benzamide [43] and, more recently, carboxamide [44] compounds (Figure 6). Carboxamides have a good affinity for TA-associated receptors (TAARs), especially for TAAR type 1 (TAAR1). Substituted-2-imidazole compounds, also from Hoffman La Roche, are derivatives of the formula shown in Figure 6 (right); these compounds also act as endogenous ligands for TAARs.[45]

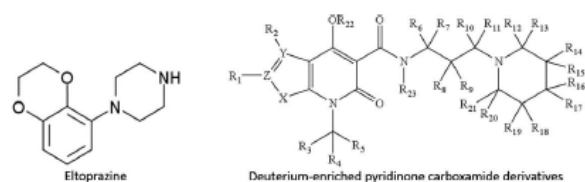


Figure 5. Eltoprazine (left) and Deuterium-enriched pyridinone carboxamide derivative formula (right), as agonists of serotonin receptor subtypes.

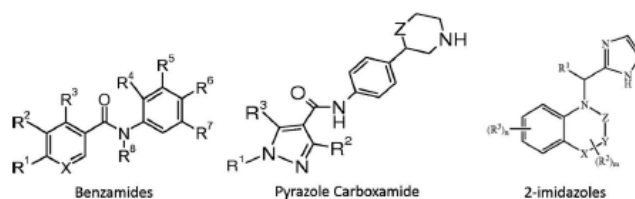


Figure 6. Representative compounds from Hoffman La Roche that act as Trace amine receptor agonists.



Figure 7. Other compounds with selectivity for the TAAR1 receptor: 2-aminooxazoline and oxazoline, also from Hoffman La Roche, and a benzofuran, BPAP, a drug with antidepressant and psychotropic properties.

The Triazole Carboxamide Derivate TAAR1 has the ability to regulate both dopamine function and psychostimulant action. [44] AMFs, in addition to their direct interaction with the DA system, are also potent agonists at TAAR1. TAAR1 belongs to a family of G-protein coupled receptors and is codified by nine TAAR genes in humans from three distinct subfamilies. TAARs are activated by TAs, which comprise a group of endogenous amines often referred to as 'endogenous amphetamines' because of their ability to increase monoamine release via displacing monoamines from synaptic vesicles and reversing monoamine transporters on the plasma membrane. As a second class of endogenous amine compounds, the TAs significantly overlap with the classical biogenic amines regarding structure, metabolism and subcellular localization. The TAs include *p*-tyramine,  $\beta$ -phenylethylamine, tryptamine, and octopamine; in general, they are present in the mammalian nervous system at lower levels than the classical neurotransmitters.

2-Aminooxazoline compounds (based on the formula shown in Figure 7, left) exhibit selectivity for the TAAR1 receptor compared with the adrenergic receptor, including good selectivity versus the human  $\alpha$ -1 and  $\alpha$ -2 adrenergic receptors. The oxazoline compounds (Figure 7, center) have also a good affinity for TAARs, especially TAAR1.[46]

Other ligands for the TAAR1 receptor include benzofurans, such as benzofuranyl-propyl-aminopentane (BPAP; Figure 7, right). Previously demonstrated as an anti-depressive drug and a psychotropic drug, this molecule has recently been patented to determine its efficacy for the prevention or treatment of ADHD.[47] Most benzofurans act as indirect monoamine agonists; they are also partial 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonists similar to MDMA, as well as 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonists in contrast to MDMA and methamphetamine.

### 2.5. Antipsychotics

Although they have been associated with an increased risk of adverse effects in children, especially metabolic side effects

such as obesity and type II diabetes mellitus, atypical antipsychotics are commonly used in ADHD. Several guidelines recommend their use as a helpful alternative therapy in patients with ADHD and comorbid conduct disorder when psychostimulants and behavioral interventions are not successful.[48]

The 5HT<sub>1A</sub> agonists may increase adult neuronal proliferation in the dentate gyrus and may protect against or attenuate cognitive improvement via a dual mechanism: a favorable influence on adult neurogenesis that develops following sustained drug treatment and an increase in dopamine levels in the prefrontal cortex.[49]

Dual ligands that target dopamine D<sub>2</sub> and serotonin 5HT<sub>1A</sub> receptors are being investigated as new antipsychotics. Sarizotan, a compound (Figure 8, center) with full 5HT<sub>1A</sub> agonist properties and additional high affinities for D<sub>3</sub> and D<sub>4</sub> receptors, demonstrated potential anti-ADHD semiology at low doses, without the previously reported side effects. Merz Pharma has patented a method for ADHD treatment that comprises the step of administering an effective amount of Sarizotan.[50] No clinical studies have been published using Sarizotan for ADHD treatment. Of the dual agonist drugs that act on dopamine and the 5HT<sub>1A</sub> receptor, aripiprazole was the only marketed drug; however, many of these drugs have polypharmacological profiles by targeting many other receptors and/or transporters.

Brexipiprazole (Figure 8, right), a drug with high affinities for serotonin, dopamine, and noradrenaline receptors, in combination with an anti-ADHD drug [51] or at least with one drug selected from the group of psychoactive substances. These drug combinations may have a broader treatment spectrum, cause fewer side effects and exhibit superior in tolerability and safety compared with the known typical and atypical antipsychotic agents.

Lurasidone is an atypical antipsychotic that may be useful in pathologies that involve NMDA-receptor signaling, including autism spectrum disorders (ASDs), which represent an



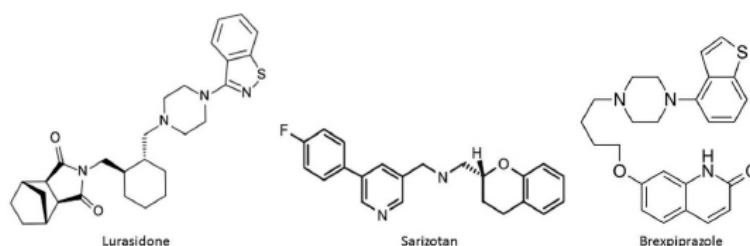


Figure 8. Compounds with antipsychotic activity proposed for ADHD treatments.

array of symptomatology for which the DSM-5 also enables the diagnosis of ADHD in the same patient. Lurasidone, in a single preparation or in combination with a D4 receptor agonist, may also be useful for ADHD treatment. This treatment option has been patented by Dainippon Sumitomo.[52] Lurasidone (Figure 8, left) has a high affinity for dopamine D2, serotonin 5HT1A, 5HT2A, and 5HT7, and noradrenaline  $\alpha$ -2c receptors, with minimal to no affinity for histamine and muscarinic receptors.

Molindone (SPN-810, Supernus Pharmaceuticals [53]) is a typical antipsychotic with D2 receptor selective antagonism that is currently in phase III clinical trials for the specific, adjunctive treatment of 'impulsive aggression' associated with ADHD. It primarily acts as a selective D2 receptor antagonist to minimize aggression, hyperactivity, and psychotic symptoms; it also has specific antagonist activity at the D5 dopaminergic receptor and a moderate affinity for cholinergic and adrenergic receptors, with a low affinity for D1 receptors. Molindone also exhibits well-documented D2-receptor group antagonistic activity, molindone. In contrast to other antipsychotics, molindone intake is associated with weight loss. A small dose (to achieve a reduction in the undesirable behavior and intolerable side effects) of the antipsychotic molindone may be effective for the treatment of aggression and/or similar behavioral syndromes, including irritability and impulsivity. In

a phase IIA, randomized, parallel group, dose-ranging study of molindone in children with ADHD and severe conduct problems, molindone produced dose-related behavioral improvements over 9–12 weeks.[54]

#### 2.6. Dual mechanism (norepinephrine reuptake inhibitor and serotonin-1A partial agonist)

In a clinical setting a dual serotonergic–noradrenergic reuptake inhibitor (SNRI), duloxetine, ameliorates working memory, attention, and executive functions in patients with major depressive disorder, although the improvement do not reach the levels of performance of the control subjects.[55] Duloxetine is a prescription drug, mostly used for major depressive disorder and for generalized anxiety disorder. The stimulant drugs also reduce the risk of anxiety in children treated for ADHD.[56]

Compounds designed to have balanced dual norepinephrine reuptake inhibitor (NRI) and serotonin 1A (5HT1A) partial agonist action may offer a new and improved treatment strategy to address ADHD and other neuropsychiatric illnesses. Petterson et al.[57] disclosed the discovery of a series of dual NRI/5HT1A partial agonists as exemplified in Figure 9.

Compounds with combined NRI and 5HT1A partial agonist pharmacology, such as azetidine and pyrrolidine derivatives,

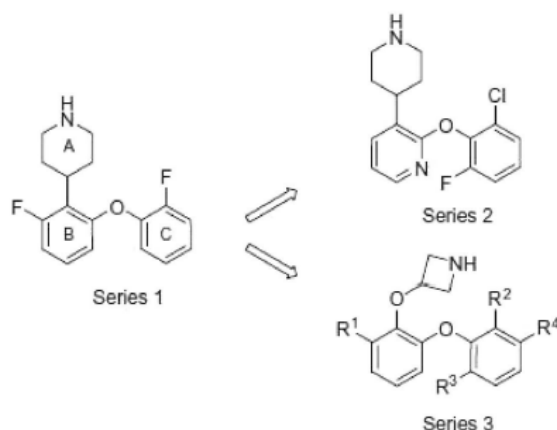


Figure 9. Structure of Azetidine and pyrrolidine derivatives.

806 A. MOLINA-CARBALLO ET AL.

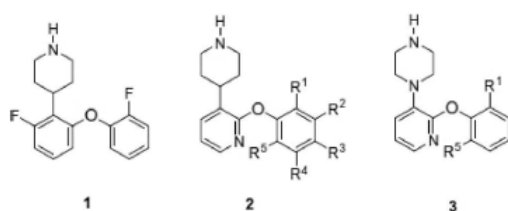


Figure 10. Structures of 2-phenoxy-pyridyl derivatives proposed for ADHD treatment.

offer a therapeutic approach for the treatment of symptoms of neuropsychiatric disorders, including ADHD, depression, and anxiety. Lead compounds were devoid of activity at the dopamine transporter and penetrate the brain with high receptor occupancy.[57] Pettersson et al. identified compounds that would drive reduced potency at the dopamine transporter, while maintaining or improving 5HT1A partial agonist pharmacology. NRI inhibition is hypothesized to increase DA signaling in the prefrontal cortex with less impact on reward pathways. In addition to their clinical efficacy in ADHD, drugs that exhibit NRI activity may be useful for the management of depression and anxiety. The ability of NRIs (such as atomoxetine) to increase prefrontal dopamine signaling may be significantly enhanced with drugs that exert agonism or partial agonism at 5HT1A autoreceptors, such as the antipsychotics aripiprazole and brexpiprazole.[58] Otsuka Pharmaceuticals has proposed combinations of this latter molecule with other psychoactive compounds, as we have previously indicated.[51]

Pfizer patented the synthesis [59] and published the pharmacological evaluation of phenoxy pyridyl derivatives as compounds (Figure 10) with a favorable NRI and 5HT1A partial agonist pharmacological profile, as well as selectivity for the norepinephrine transporter over the dopamine transporter.

### 2.7. Cannabinoid receptor modulators: opioids

During neuronal differentiation, endocannabinoid signaling undergoes a fundamental switch from the prenatal determination of cell fate to the homeostatic regulation of synaptic neurotransmission and bioenergetics in the mature nervous system. Other findings also implicate glutamate and cannabinoid neurotransmission in impulsivity, in addition to deficits in central serotonin neurotransmission and the important role of

brain dopamine and noradrenaline systems in impulsive behavior.[60] Ariel – University Research and Development Co. provides pharmaceutical compositions of cannabinoid type 2 (CB2) receptor inverse agonists that comprise 4'-O-methylhonnokiol for ADHD treatment.[61] Sanofi Aventis has patented sulfonamide compounds [62] (Figure 11), pyrazolo pyridazinone derivatives [63] and other heterocyclic compounds [64] as cannabinoid receptor antagonists.

A low dose of naltrexone (non-selective opioid receptor antagonist) or related opioid antagonists [65] may prevent MPH-induced  $\mu$ -opioid receptor (MOPR) activation and, consequently, its rewarding effect that requires activation of the dopamine D1 but not the D2-receptor. MOPR is a potential target for attenuating the rewarding effects of MPH, and formulations that combine naltrexone and MPH may alleviate the abuse potential of MPH and other stimulants.

### 2.8. Neurokinin receptor antagonists

The structurally related neuropeptides, including substance P, neurokinin A, and neurokinin B, belong to a family of peptides referred to as tachykinins, which share a common carboxyl-terminal sequence (Phe-X-Gly-LeuMet-NH<sub>2</sub>) and act as neurotransmitters and neuromodulators. They are widely distributed in the CNS and have been associated with chronic diseases, including psychiatric disorders. These peptides exert their effects through three G-protein coupled receptor subtypes, namely, neurokinin 1 (NK1), neurokinin 2 (NK2), and neurokinin 3 (NK3) receptors. Non-peptide antagonists of these receptors may provide opportunities for disease treatments.

Hoffman La Roche patented pyrrolidine derivatives (Figure 12, left) as dual NK1/NK3 receptor antagonists.[66] Both NK1 and NK3 receptors are localized in the corticolimbic structures of the brain. In these locations, NK modulates dopaminergic transmission, which plays a role in the control of mood, as well as the response to stress, exposure to psychostimulants, and risk factors for the induction of psychoses.

Other NK1 and NK3 receptor antagonists have also been patented by Hoffmann-La Roche [67] and GSK.[68] The pyridine derivative formulas are depicted in Figures 13 and 14 (right). These compounds were designed to provide a therapeutic benefit for the positive, negative, and mood symptoms associated with schizophrenia, while exhibiting an improved side effect profile. AstraZeneca patented a composition that comprises (*R*)-spiro[1-azabicyclo [2.2.2] octane-3,2'(3'H)-furo



Figure 11. Structures of sulfonamide and two other compounds proposed for ADHD as Cannabinoid receptor modulators.

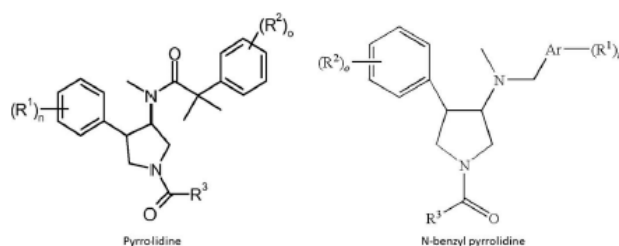


Figure 12. Pyrrolidines with activity as Neurokinin receptor antagonists.

[2,3-b] pyridine (AZD0328) for use in conditions with impaired cognitive function,[69] which has been useful in adult ADHD. [70] Lactam compounds (Figure 13, left), patented by GSK,[71] have affinity for and are specific antagonists of tachykinins, including substance P and other neurokinins.

NK3 receptors are almost exclusively present in the CNS. NK3R activation results in the release of biogenic monoamines (i.e. dopamine, serotonin, and noradrenaline). Consequently, NK3R blockade, with piperidine derivatives as selective antagonists (Figure 14, right), may reduce the excitatory activation of dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic systems and may be associated with antipsychotic properties,[72] which may be useful in select patients with ADHD.

### 2.9. NMDA antagonists

NMDA antagonists, such as memantine and the anti-histaminergic latrepirdine, have been developed with improved tolerability

with respect to the first generation. The aminoadamantane derivative memantine is a non-competitive and low to moderate affinity NMDA antagonist (blocker of an open NMDA channel), and it appears to lack CNS side effects. This drug is approved for Alzheimer's disease. In children, Merz pharmaceuticals patented a method for treatment with memantine in individuals diagnosed with Autistic spectrum disorders or combined type ADHD.[73] In children and adolescents, there are no clinical trials, with the exception of open label trials, such as monotherapy in ASD and ADHD, as well as an augmenting agent in obsessive compulsive disorder, with beneficial effects in some childhood disorders, a good safety profile and minimal drug interactions.

### 2.10. $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-propionic acid (AMPA) modulators

AMPA receptor trafficking and glutamatergic transmission in GABAergic interneurons of the prefrontal cortex appear to be

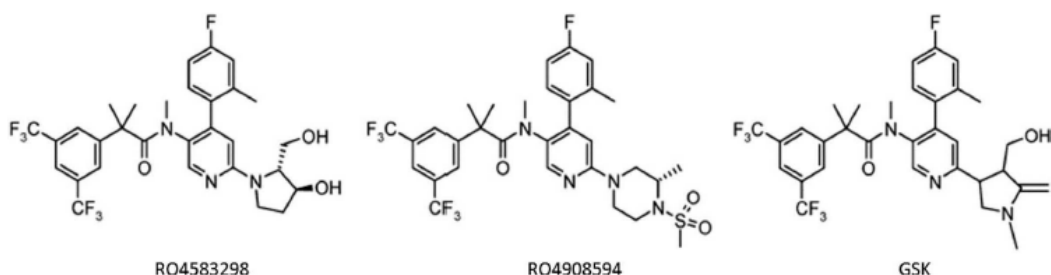


Figure 13. Other Neurokinin receptor antagonists under development for ADHD.

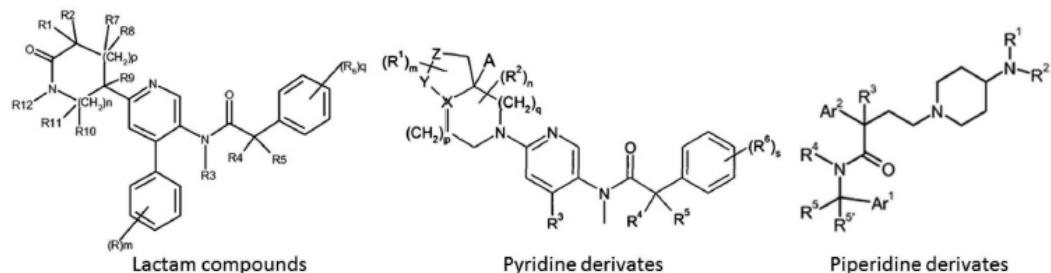


Figure 14. Structures of lactam, pyridine and piperidine derivatives proposed as Neurokinin receptor antagonists.



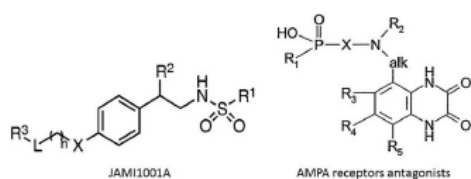


Figure 15. Proposed compounds for ADHD treatment based on AMPA receptor modulation.

regulated by Dopamine D4 receptors to control excitatory synapses in local-circuit neurons and GABAergic inhibition in the PFC network in normal cognitive processes and mental disorders. Positive allosteric modulators of AMPA receptors facilitate synaptic plasticity and improve various forms of learning and memory by correcting NMDAR-mediated glutamatergic hypofunction.[74]

There are three classes of AMPA modulators: the benzamides, the thiazidiazides, and the biarylsulfonamides. A pyrazole amide derivative,[75] JAMI1001A (Figure 15), is an allosteric modulator of the AMPA receptor with a good profile as a therapeutic agent for the treatment of neurological disorders, such as schizophrenia, ADHD, and depression. Novartis Pharm has previously patented combinations of at least one AMPA receptor antagonist (Figure 14, right) and at least one compound selected from the group consisting of lithium, valproic acid sodium salt, conventional antipsychotics, atypical antipsychotics, lamotrigine, MPH, antidepressants, and antiepileptics for the treatment of neurological/psychiatric disorders, specifically affective and attention disorders.[76] Substituted 1 H-quinazoline-2,4-dione compounds, which are derivatives of quinazolinone, as inhibitors of phosphodiesterase 7, have also been claimed to be useful to treat ADHD.[77] Other AMPA receptor agonists, such as CX-1739, have resulted in discontinued phase II studies for ADHD.

### 2.11. Histaminergics

The histamine 3 receptor (H3-R) is a presynaptic autoreceptor in the CNS that regulates the synthesis and release of histamine and modulates the release of other major neurotransmitters. H3-R inverse agonists may be efficacious in the treatment of excessive daytime sleepiness, ADHD, and obesity.[78]

For human use, Glaxo patented a novel dosage regime for the use of 1-[6-[(3-cyclobutyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]oxy]-3-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (Figure 15, left), a benzazepine derivate (heterocyclic chemical compound that consists of a benzene ring fused to an azepine ring) with

affinity for and action as an antagonist and/or inverse agonist of the H3-R.[79]

Arena Pharma patented several biphenyl derivatives (Figure 16, center) as modulators of the H3-R [80] for ADHD treatment. Other biphenyl sulfonamide derivatives that modulate H3-R activity have been patented by Sanofi Aventis [81] (Figure 15, right) or Ingenium Pharm.[82] A therapeutically effective amount of antihistamine has been administered in combination with a stimulant medication, such as MPH, to achieve a synergistic effect to successfully downregulate neurotrophic factors.

Aminoethane sulfonamide compounds, which are antagonists of orexin receptors, have been patented by Merck.[83] The hypocretin/orexin system comprises two distinct peptides, located in the hypothalamus, which are involved in several homeostatic functions. Specifically, the hypocretin/orexin neurons located in the perifornical and dorsomedial hypothalamic nuclei increase arousal, whereas the neurons located in the lateral hypothalamus are primarily implicated in reward processing, stimulation of feeding and other reward seeking behaviors. Hypocretin/orexin neurons located in the perifornical and dorsomedial hypothalamic areas may be hypoactivated, whereas neurons located in the lateral hypothalamus are overactivated in patients with ADHD. Molecules that target the hypocretin/orexin system may act by increasing wakefulness and reducing binge eating and other abnormal reward seeking behaviors in patients with ADHD. Other molecules, such as H1 receptor agonists, histamine H3-R antagonists, and neuropeptide Y-receptor antagonists, have a complex interplay with the hypocretin/orexin system.

Because the majority of drugs that are prescribed in ADHD treatment are inhibitors of DAO activity and based on the assumption that approximately 80% of children with ADHD also exhibit a congenital DAO activity deficiency, which catalyzes the oxidative deamination of the primary amine group of histamine to produce imidazole acetaldehyde, Missbichler et al. [84] and Health Care España [85] independently patented compounds for the administration of DAO in children diagnosed with ADHD and DAO to provide a significant improvement in ADHD symptoms.

### 2.12. Racetams

Cellixbio Private has developed compounds [86] based on the structure of Racetams, a class of drugs that share a pyrrolidone nucleus, in a pharmaceutical composition of a molecular conjugate with docosahexaenoic acid or alternatively conjugated with nicotinoyl-GABA (Figure 17, right). The racetams have different activities [e.g. phenylpiracetam is a stimulant developed and marketed in Russia, piracetam is a nootropic, and

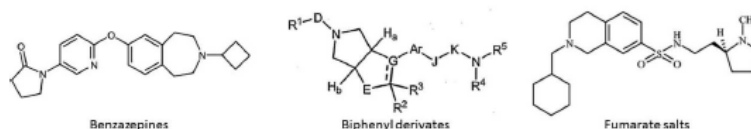


Figure 16. Representative compounds with activity as modulators at H3-receptors.

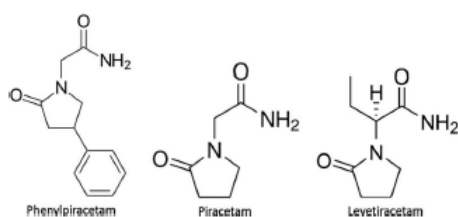


Figure 17. Compounds with proposed utility for ADHD treatment that belong to the Racetam group.

levitracetam is widely used as an anticonvulsant (Figure 17). Nicotinoyl-GABA (Figure 18, left) is a dietary supplement formed by combining niacin with GABA and has previously been investigated as a prodrug of GABA. It has been claimed that these conjugates may alleviate ADHD. Racetams enhance memory through interactions with cholinergic and glutamate receptors in the CNS. Endogenous ligands for the sigma 1 receptor may be tryptaminergic TAs, as well as neuroactive steroids,[87] such as dehydroepiandrosterone (DHEA) and pregnenolone.

Metadoxine (Figure 18, right), an ion pair salt of pyridoxine (vitamin B6) and 2-pyrrolidone-5-carboxylate (PCA, also referred to as pyroglutamic acid), is a drug used to treat alcohol intoxication. Pyridoxal phosphate dependent enzymes play a role in the biosynthesis of four neurotransmitters: serotonin, epinephrine, norepinephrine, and GABA. MDX is a monoamine-independent modulator of GABA neurotransmission because of its high affinity for the GABA transporter, which thereby prevents GABA degradation. MDX has 5-HT<sub>2B</sub> selective agonist properties. Metadoxine extended release, Alcobra,[88] which is used for the treatment of ADHD and Fragile X syndrome, may induce an enhancement of cognitive function. Because metadoxine does not directly affect dopamine or norepinephrine, it has demonstrated no potential for abuse or addiction. MDX is currently in phase III development for adults with ADHD and phase II for pediatric ADHD. Evidence from clinical trials in adults suggests that

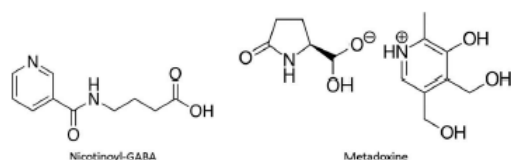


Figure 18. Compounds for ADHD treatment related to GABA.

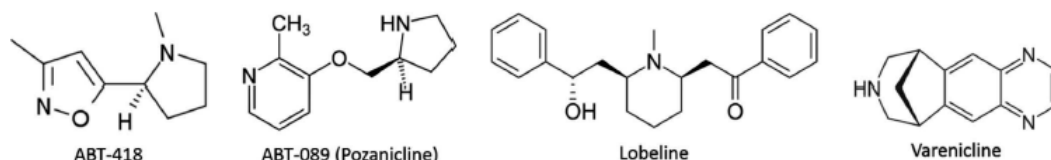


Figure 19. Structures of four nicotinic acetylcholine receptor partial agonists.

metadoxine may be most effective for the inattentive ADHD subtype,[89] with a rapid onset of effects in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, single-dose study.

### 2.13. Cognitive enhancers

The cognitive symptoms of Alzheimer's disease are currently treated with acetylcholine esterase inhibitors, such as donepezil, or NMDA antagonists, such as memantine. Donepezil has been used as a treatment of ADHD. No placebo-controlled studies were identified; however, a method for the treatment of childhood ASD or a combined type ADHD with an effective amount of memantine has been patented.[73]

Minster Research patented the use of sabcomeline for the treatment of cognitive impairment associated with ADD or ADHD.[90] Sabcomeline is a selective muscarinic acetylcholine partial receptor agonist, which was discontinued for the treatment of Alzheimer's disease because of poor results. Difenidol hydrochloride (1,1-diphenyl-4-piperidin-1-ylbutan-1-ol) is a muscarinic antagonist employed as an antiemetic and anti-tigido agent. Difenidol exerts an anticholinergic effect because of interactions with mACh receptors, specifically M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, and M<sub>4</sub>. This molecule has been patented as a drug for depression and ADHD treatment.[91]

Cholinergic neurotransmission, particularly involving neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), may also play a role in the pathophysiology of ADHD, as suggested by the high comorbidity between adult ADHD and cigarette smoking. Nicotine has been demonstrated to be effective in improving the cognitive deficits of young adult ADHD subjects. Abbott has conducted phase II trials for several AChR agonists, such as ABT-418 (an agent that has nootropic, neuroprotective, and anxiolytic effects), ABT-089 (Pozanicline) and ABT-894 (Sofinicline [92]); these drugs (Figure 19) have demonstrated efficacy in adults with predominantly inattentive ADHD. In children, pozanicline was not efficacious based on the ADHD-rating scale-IV total score.[93] Lobeline and varenicline, both selective  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonists,[94] are marketed treatments of nicotine addiction and other drug addictions. Lobeline redistributes DA and NE stores within neurons; in a prospective study, it modestly improved working memory in adults [NCT00664703], without an improvement in attention.[95] Varenicline has been proposed as a treatment for disorders of cognition in a controlled release pharmaceutical composition.[96]

The enzyme 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulates CNS glucocorticoid functioning, which induces the biochemical events necessary for synaptic plasticity. Selective HSD-1 inhibitors protect against diseases related to



abnormalities in glucocorticoid regulation and have been proposed for the treatment of cognitive deficits in several disorders, as well as age-related declines in cognitive function.[56]

#### 2.14. Other approaches

*N*-acetyl-cysteine compositions decrease mammalian target of rapamycin (mTOR) activity. Genomind LLC patented medical foods and pharmaceutical compositions that include a compound or precursor of both methylglycine and acetylcysteine.[97]

Another proposed option for ADHD treatment is to induce cetosis via acetoacetate and 3-hydroxybutyrate or supplementation with nutraceuticals, which may be in the form of molecular conjugates with pharmaceutical agents for ADHD (e.g. modafinil [98]), to achieve an improvement in cognitive and mental functions.

### 3. Conclusion

Given the high degree of overall efficacy of the pharmacological treatments currently available, current research aims to develop at least equally effective drugs that simultaneously ameliorate pathologies comorbid with ADHD, as well as provide more personalized treatment. Ideally, future treatments must be associated with a lower incidence and intensity of side effects, while simultaneously providing an improvement in the cognitive profile of patients.

### 4. Expert opinion

Considering the number of new agents that have been approved for use in ADHD in the previous 10 years, it is likely that continued growth in this area will facilitate an understanding of the pathophysiology of ADHD and the mechanism of actions of treatments, which aim to both improve the symptoms of ADHD and its comorbidities and ameliorate cognition, thus improving the lives of patients. Most pharmacological interventions are highly effective stimulants (such as several formulations of AMF or MPH) with fast-acting activity; however, they carry risks of dependence and tolerance, although they may share reduced risk of some comorbidities as anxiety.[97]

Factors that increase ADHD incidence are similar to the factors that increase vulnerability to addiction and include family history (both through heritability and child-rearing practices), early exposure to drugs, exposure to high-risk environments (poor familial and social supports), and specific neurological (e.g. epilepsy) and mental illnesses (e.g. anxiety and/or mood disorders). Thus, pharmaceutical companies are working to develop more personalized therapeutic drugs that are simultaneously safer and more effective.

This review is primarily based on information provided by Spacenet database. There has been a considerable increase in the number and diversity of chemical substances with various potential mechanisms of action beyond the traditional dopamine-based intervention, also considering that all known addictive drugs activate brain reward regions by increasing dopamine release. Nevertheless, most drugs in development

are reformulated versions of AMFs and MPH, alternative modalities of administration or delivery, or have similar mechanisms of action to the currently available medications and are designed to facilitate administration and simultaneously minimize the likelihood of misuse and abuse associated with stimulant treatment.

The novel approaches in development include agonists of TAAR1, the high-affinity receptor for AMFs and DA, which comprise a critical component of the greater DA system. The novel AMF analogue drug classes include benzofurans, which act as indirect monoamine agonists that interact with transporters with empathy-like psychoactive properties; however, these compounds also unfortunately induce 5-HT<sub>2B</sub> receptor activation, which has been associated with the risk of valvular heart disease.

Other ADHD drugs in development with novel mechanisms of action include several dual/triple monoamine reuptake inhibitors, which may have therapeutic potential for depressive comorbidity, as well as patients at greater risk of abuse/dependence if they are treated with stimulants. Thus, these drugs may have greater utility in adolescents and adults compared with children. Considering the relative potency that inhibits the recaptation of each one of the three monoamines (dopamine, norepinephrine, and serotonin), this drug class may have greater usefulness for ADHD with depressive comorbidity if it induces a relative greater increase of serotonin (e.g. centanafadine). In the case of dasotraline, which primarily increases synaptic dopamine, the greater utility may be the core ADHD symptoms; however, it may also improve depression. Drugs, such as centanafadine, which affect norepinephrine with greater potency compared with dopamine synaptic recaptation, may be considered as non-stimulant drugs. Drugs that act as norepinephrine reuptake inhibitors include viloxazine and edivoxetine. Edivoxetine is currently in phase III clinical trials, and viloxazine is in phase II clinical trials. Viloxazine is thought to have strong antidepressant properties.

Several non-stimulant drugs, such as the benzimidazole derivative (an  $\alpha$ -2 adrenergic receptor agonist) AR08, have completed clinical trials [e.g. NCT01876719] for use in children and adolescents with ADHD. AR08 is a noradrenergic receptor agonist rather than a norepinephrine reuptake inhibitor. Other non-stimulant drug classes include serotoninergics, such as eltoprazine, which may have clinical usefulness by minimizing aggression and simultaneously improving attentiveness.

Metadoxine is a GABA modulator that may alleviate ADHD symptoms in extended release formulations, in addition to its 5-HT<sub>2B</sub> agonist properties; however, the latter property also carries the risk of valvular heart disease (which has also previously been indicated for the benzofuran drug class). Metadoxine may have more usefulness for the treatment of adult ADHD patients with comorbid alcohol misuse.

Molindone, a D<sub>2</sub> receptor selective agonist, is an atypical antipsychotic; at low doses, it may be effective for impulsive aggression and maintaining dopamine triggered neuroplasticity as fundamental processes to learning and memory. Thus, molindone may combine the benefits of stimulants without the cognitive deleterious effects of anti-psychotics.

Another drug class that does not induce psychomotor activation or abuse liability includes H3-R antagonists. In animal models, these substances improve attention as a core symptom of ADHD and also have a pro-cognitive activity. The array of neurobiological mechanisms that may underlie these properties may oscillate between antagonism of the cholinergic system or enhancement of several other neurotransmitter systems, such as the DA, orexin, and cannabinoid systems. The antagonism against histamine ameliorates hyperactivity, which is the other core symptom of ADHD. Several H3-R antagonists are in clinical development for ADHD based on the concept that H3-R modulation represents a novel therapeutic target for this pathology especially because of its broader therapeutic role in the CNS and the fact that ADHD is frequently co-morbid with learning difficulties, sleep disorders, anxiety, depression, and other neuropsychiatric disorders, as well as substance abuse. H3-R drugs, such as pitolisant (BF2.649), MK-0249 (NCT-ID NCT00475735), and PF-03654746 (NCT00531752), have recently completed phase II trials in adult ADHD patients. A highly selective H3-R antagonist, Bavisant (JNJ-31001074), exhibited wakefulness-promoting properties in a randomized clinical study.[99] Unfortunately, to date, no phase III clinical trials have been published with a histaminergic compound for ADHD treatment.

For the treatment of ADHD cognitive impairments, several nicotinic agonists ( $\alpha 7$  and  $\alpha 4\beta 2$ ) of cholinergic receptors have been investigated in clinical trials, in addition to their use for the treatment of AD. Additionally, both glutamatergic and serotonergic agonists and antagonists have profound effects on neurotransmission and improve cognitive function in animal experimentation; some of these compounds are currently being investigated in proof-of-concept studies in humans. Similar to H3-R drugs, no nAChR compounds [e.g. RG3487] have demonstrated disease-modifying properties for ADHD or any disorders in which these receptors are implicated to date.

In addition to cell surface receptors, intracellular drug targets, such as phosphodiesterases, are known to impact signaling pathways that affect long-term memory formation and working memory.[100]

Although stimulants and alpha-2 adrenergic agonists are highly effective and safe drugs for the treatment of inattentiveness and impaired motor functions, their clinical relevance for the associated impairment of cognitive functions appears limited. Several agents in development are associated with robust effects on cognition-related parameters; however, these compounds have minimal impact on clinically relevant outcomes, or they exhibit suboptimal tolerability (e.g. nicotinic agents, modafinil). Furthermore, other drugs that have demonstrated cognition enhancement in other populations have failed to demonstrate clinical efficacy in individuals with ADHD (e.g. cholinesterase inhibitors).

MPH and modafinil have increasingly been used by healthy individuals likely to enhance their performance, energy and motivation in the presence of fatigue, sleep deprivation or distraction rather than because of their potential as cognitive enhancing drugs.[101]

The effects of stimulants on healthy cognition are likely modest overall, with a moderate effect on delayed episodic memory, as well as small enhancement effects on inhibitory

control, short-term episodic memory and working memory. Modafinil not only affects 'cold' cognition, such as working memory, planning performance, decision making and flexibility,[11] but it also improves 'hot' cognition, such as emotion recognition and task-related motivation. For atomoxetine, the most remarkable finding is an improvement in response inhibition [102]; however, it did not affect sustained attention and spatial working memory. Pharmacological cognitive enhancers may have a range of effects in the same individual, thereby enhancing specific aspects of cognition, while simultaneously impairing other aspects. The cognitive enhancers available to date typically have wide-ranging effects and side effects; however, some drugs, such as atomoxetine, have relatively more restricted actions.

Working memory is one of the cognitive domains impaired in ADHD. On the neural level, the main effect of a stimulant is to increase the efficiency of the networks involved in working memory by primarily acting at the striatum, with positive effects on response inhibition, as well as increased reaction time variability. Problems with task-persistence in ADHD result from motivational deficits. The development of drugs to improve motivational processes in ADHD patients may improve outcomes as children with ADHD transition into adolescence and adulthood. Both executive and motivational deficits result in visual-spatial working memory deficits in ADHD. In ADHD children, MPH increases the motivation to perform an ongoing task, with minimal effect on the initiation of the task, [103] which likely occurs by ameliorating the disruption of the dopamine reward pathway associated with motivation deficits in ADHD adults. The attention and motivation deficits in ADHD may result from impaired interactions between the control and reward pathways, which is suggested by the enhanced connectivity within reward-motivation regions and their decreased connectivity with regions from the default-mode and dorsal attention networks.[4] A deeper knowledge of the molecular changes implicated in this interplay, also including, for example, the synaptic changes required for memory encoding, will enable the development of novel ADHD drugs with cognitive enhancement capabilities, for specific executive domains, without the induction of extreme changes in mood or physical dependence.

Thus, the drugs under development must provide greater opportunity to develop more selective, effective and tolerable medications. Some of the newer compounds and mechanisms must be validated by clinical controlled trials in both children and adults. Of particular interest will be the results of drugs with a dual mechanism of action and the agonists of TA receptor compounds. Effectiveness studies are necessary, as well as efficacy studies to determine whether the characteristics of different drugs are related to their effects on disease. Psychostimulants are commonly prescribed to improve attention and cognition; however, they may also induce cognitive deficits, as well as addiction. Moderate arousal is beneficial to cognition, whereas too much activation leads to addiction and cognitive impairment.

#### Declaration of interest

The author has no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with



the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

## References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (+) or of considerable interest (++) to readers


- García Rosales A, Vitoratou S, Banaschewski T, et al. Are all the 18 DSM-IV and DSM-5 criteria equally useful for diagnosing ADHD and predicting comorbid conduct problems? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24:1325–1337.
- Connor DF, Ford JD. Comorbid symptom severity in attention-deficit/hyperactivity disorder: a clinical study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:711–717.
- Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol*. 2005;17:785–806.
- An integrative explanation about cognitive and affective mechanisms involved in the pathophysiology of ADHD.**
- Cao M, Shu N, Cao Q, et al. Imaging functional and structural brain connectomics in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Neurobiol*. 2014;50:1111–1123.
- Howard HR. Therapeutic agents for attention deficit disorders. *Exp Opin Ther Patents*. 2000;10:1549–1559.
- Howard H. Agents for attention-deficit hyperactivity disorder - an update. *Expert Opin Ther Patents*. 2004;14:983–10008.
- Eisenberg JM, Science CF, DaC. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. Comparative effectiveness review summary guides for clinicians. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
- ++ Comparative description of efficacy of the whole drugs marketed for ADHD treatment.**
- Noven Pharmaceuticals. Composition and method for transdermal delivery of amphetamine. WO2015100153. 2015.
- Gardner EL. Addiction and brain reward and anti-reward pathways. *Adv Psychosom Med*. 2011;30:22–60.
- Childress AC, Sallee FR. Attention-deficit/hyperactivity disorder with inadequate response to stimulants: approaches to management. *CNS Drugs*. 2014;28:121–129.
- ++ A pragmatic review about the indications of non-stimulants drugs.**
- Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:1477–1502.
- Lee M-S, Yang J-W, Ko Y-H, et al. Effects of methylphenidate and bupropion on DHEA-S and cortisol plasma levels in attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2008;39:201–209.
- Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, et al. Meta-analysis: risk of tics associated with psychostimulant use in randomized, placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:728–736.
- A recent meta-analysis that does not support the association between new onset or worsening of tics and the use of psychostimulants.**
- Rhine Pharmaceuticals. Compositions and methods for treating depression, ADHD and other central nervous system disorders employing novel bupropion compounds, and methods for production and use of novel bupropion compounds and formulations. WO2012118562. 2012.
- Popper CW. Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9:605–646.
- Molina-Carballo A, Naranjo-Gomez A, Uberos J, et al. Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels may help to synchronise biological rhythms in children with ADHD. *J Psychiatr Res*. 2013;47:377–383.
- Shao L, Li W, Xie Q, et al. Triple reuptake inhibitors: a patent review (2006–2012). *Expert Opin Ther Pat*. 2014;24:131–154.
- A comprehensive review about the advances in the development of triple reuptake inhibitors between 2006 and 2012.**
- Prexa Pharmaceuticals. Multimediator transporter inhibitors for use in treatment of central nervous system disorders. WO2008024371. 2008.
- The Mclean Hospital Corporation. Methods for the treatment of ADHD and related disorders. WO2007100777. 2007.
- Neurovance. Use of (1*r*,5*s*)-(+)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo [3.1.0]hexane in the treatment of conditions affected by monoamine neurotransmitters. WO2013019271. 2013.
- Patrick KS, Corbin TR, Murphy CE. Ethylphenidate as a selective dopaminergic agonist and methylphenidate-ethanol transesterification biomarker. *J Pharm Sci*. 2014;103:3834–3842.
- Markowitz JS, Zhu H-J, Patrick KS. Isopropylphenidate: an ester homolog of methylphenidate with sustained and selective dopaminergic activity and reduced drug interaction liability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23:648–654.
- Musc Foundation for Research Development. Isopropylphenidate for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and fatigue-related disorders and conditions. WO2011011528. 2011.
- Shire. Abuse resistant lysine amphetamine compounds. WO2003034980. 2008.
- Jagotec AG Compositions comprising amphetamine and lisdexamfetamine. WO2011101374A1. 2012.
- Assistance Publique - Hôpitaux De Paris. Mazingol combination in the treatment of Attention Deficit/Hyperactivity. WO2007116076. 2007.
- Aptalis Pharmatech. Orally disintegrating tablets of atomoxetine. WO2005105049. 2015.
- Vifor. Composition, useful for e.g. treating mental and behavioral disorders, comprises docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and psychostimulant comprising e.g. atomoxetine, and/or anxiolytic compound. WO2012049227. 2011.
- Lin DY, Kratochvil CJ, Xu W, et al. A randomized trial of edivoxetine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:190–200.
- Bymaster FP, Golembiowska K, Kowalska M, et al. Pharmacological characterization of the norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor EB-1020: implications for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Synapse*. 2012;66:522–532.
- Sunovion Pharmaceuticals Inc. Dosage of dasotraline and method for treatment of adhd. WO2015175523. 2015.
- Supernus Pharmaceuticals. Modified release formulations of viloxazine. WO201311979. 2013.
- Otsuka Pharmaceuticals. New N,N-substituted 3-aminopyrrolidine compounds useful for treatment and/or prophylaxis of disorders caused by reduced neurotransmission of serotonin, norepinephrine or dopamine e.g. anxiety, hypertension and depression. WO2006121218. 2006.
- Lundbeck. 2-(1*h*-indolylsulfanyl) -aryl amine derivatives for use in the treatment of affective disorders, pain, ADHD and stress urinary incontinence. WO2006007843. 2005.
- Neurocure. Use of pharmaceutical compositions of lofepamine for the treatment of ADHD, CFS, FM and depression. WO2006038084. 2005.
- Adler LA, Gorny SW. Pilot study of Droxidopa with Carbidopa in adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2015;1–10. DOI:10.1177/1087054715580393
- Wigal SB, Duong S. Pharmacokinetic evaluation of eltoprazine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:775–781.
- Dhanoa DS. New deuterium-enriched pyridinonecarboxamide derivatives, useful for treating e.g. Alzheimer's disease, cognitive impairment associated with schizophrenia, frontotemporal dementia, and attention deficit hyperactivity disorder. US2011021557. 2010.

39. Langer SZ.  $\alpha$ 2-Adrenoceptors in the treatment of major neuropsychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36:196–202.
40. Connor DF, Rubin J. Guanfacine extended release in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Drugs Today.* 2010;46:299–314.
41. Ashare RL, Schmidt HD. Optimizing treatments for nicotine dependence by increasing cognitive performance during withdrawal. *Expert Opin Drug Discov.* 2014;9:579–594.
42. Jing L, Li J-X. Trace amine-associated receptor 1: A promising target for the treatment of psychostimulant addiction. *Eur J Pharmacol.* 2015;761:345–352.
- **This article describes the remarkable interest of drugs that activate the receptors of trace amines.**
43. Hoffmann-La Roche. The use of benzamide derivatives for the treatment of CNS disorders. WO2009016088. 2009.
44. Hoffmann-La Roche. Pyrazole carboxamide derivatives as taar modulators for use in the treatment of several disorders, such as depression, diabetes and parkinson's disease. WO2014041007. 2014.
45. Hoffman La Roche. Substituted-2-imidazoles. US7834044. 2010.
46. Hoffmann-La Roche. Oxazoline derivatives for treatment of CNS disorders. WO2011057973. 2011.
47. Fujimoto Co LTD. Prophylactic and therapeutic agent for attention-deficit/hyperactivity disorder. WO2015098591. 2015.
48. Linton D, Barr AM, Honer WG, et al. Antipsychotic and psychostimulant drug combination therapy in attention deficit/hyperactivity and disruptive behavior disorders: a systematic review of efficacy and tolerability. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15:1–11.
49. Schreiber JE, Possin KL, Girard JM, et al. Executive function in children with attention deficit/hyperactivity disorder: the NIH EXAMINER battery. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20:41–51.
50. Merz Pharmaceuticals. Sarizotan for use in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). WO2012171653. 2012.
51. Otsuka Pharmaceuticals. Combinations comprising brexpiprazole or a salt thereof and a second drug for use in the treatment of a CNS disorder. WO2012137971. 2012.
52. Dainippon Sumitomo Pharma. Method of treatment for mental disorders. WO2012063513. 2012.
53. Supernus Pharmaceuticals. Method of treatment of aggression. WO2014078394. 2014.
54. Stocks JD, Taneja BK, Baroldi P, et al. A phase 2a randomized, parallel group, dose-ranging study of molindone in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and persistent, serious conduct problems. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22:102–111.
- **An example of a clinical trial with an antipsychotic in ADHD children with conduct disorders.**
55. Herrera-Guzman I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferre E, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2010;177:323–329.
56. Coughlin CG, Cohen SC, Mulqueen JM, et al. Meta-analysis: reduced risk of anxiety with psychostimulant treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25:611–617.
57. Pettersson M, Campbell BM, Dounay AB, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of azetidine and pyrrolidine derivatives as dual norepinephrine reuptake inhibitors and 5-HT(1A) partial agonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21:865–868.
- **This article describes the drug designs leading to obtain dual norepinephrine reuptake inhibitor and serotonin-1A partial agonists (devoid of activity at the dopamine transporter), to treat ADHD associated to depression or anxiety.**
58. Howland RH. Brexpiprazole: another multipurpose antipsychotic drug? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2015;53:23–25.
59. Pfizer. Phenoxy-pyridyl derivatives. WO2009081259. 2009.
60. Maccarrone M, Guzman M, Mackie K, et al. Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15:786–801.
61. Ariel - University Research and Development Company. CB2 receptor ligands for the treatment of psychiatric disorders. WO2014170902. 2014.
62. Sanofi-Aventis. Treatment of diseases e.g. psychiatric disorder, obesity, pain, ulcer, bladder, urinary disorders asthma and osteoporosis, comprises administering N-methyl-N-trimethyl-cyclopentadienylmethyl-methane sulfonamide compound. US2008070962. 2008.
63. Sanofi Aventis. New triazomethylamine derivatives, useful to treat/prevent psychotic, appetite, metabolic and gastro-intestinal disorders, inflammatory phenomena, immune system diseases, alcoholic/nicotinic dependency, are cannabinoid receptor antagonists. WO2007068814. 2007.
- **This article is a good example of a derivative series acting through (antagonizing) cannabinoid receptor.**
64. Sanofi Aventis. New heterocyclic derivatives, useful to treat/prevent e.g. psychotic, appetite, metabolic and gastrointestinal disorders, inflammation, immune system disease and alcoholic/nicotinic dependency, are cannabinoid receptor antagonists. WO2007068815. 2005.
65. Pharmorx Therapeutics. Treatments for depression and other diseases with a low dose agent. WO2014120936. 2014.
66. Hoffmann La Roche. N-benzyl pyrrolidine derivatives. US8022099. 2011.
- **A good example of development of derivate acting through neurokinin receptors.**
67. Hoffmann La Roche. Pyrrolidine derivatives as dual nk1/nk3 receptor antagonists. WO2008128891. 2008.
68. GSK. Pyridine derivatives and their use in the treatment of psychotic disorders. WO2007028654. 2007.
69. Astrazeneca. A composition comprising (r)-spiro[| azabicyclo[2.2.2] octane-3,2'(3'h) -furo[2,3 -b]pyridine (azd0328) and its use in the treatment of Alzheimer's disease, ADHD or cognitive dysfunction. WO2008115139. 2008.
70. Potter AS, Dunbar G, Mazzulla E, et al. AZD3480, a novel nicotinic receptor agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Biol Psychiatry.* 2014;75:207–214.
71. GSK. Novel lactam compounds. WO2011054773. 2011.
72. Hoffman La Roche. Piperidine derivatives as nk3 receptor antagonists. WO2009033995. 2009.
73. Merz Pharmaceuticals. Memantine for the treatment of childhood behavioral disorder. WO2006034465. 2005.
74. Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, et al. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry.* 2015;69:546–551.
75. The Board of Regents of The University of Texas System. Bivalent ampa receptor positive allosteric modulators. WO2013130501. 2013.
76. Novartis. Quinazoline derivatives. US8299085. 2012.
77. Sanofi Aventis. Use of new or known substituted 1H-quinazoline-2,4-dione compound to treat or prevent disorder related to the central nervous system and/or peripheral nervous system, preferably anxiety, insomnia, and Parkinson's disease. WO2010109148. 2009.
78. Tiligada E, Kyriakidis K, Chazot PL, et al. Histamine pharmacology and new CNS drug targets. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17:620–628.
79. Glaxo. Treatment or prophylaxis of dementia, neurodegenerative disorders, schizophrenia, adhd, somnolence or epilepsy. WO2011051423. 2010.
80. Arena Pharmaceuticals. Modulators of the histamine h3 receptor useful for the treatment of disorders related there to. WO2009105206. 2009.
81. Sanofi Aventis. Novel fumarate salts of a histamine h3 receptor antagonist. WO2010151611. 2010.
82. Ingenium Pharmaceuticals. New substituted pyrimidin-4-yl-amino-phenyl-methanesulfonamide compound useful as cyclin-

- dependent kinase (CDK) inhibitor for treating e.g. pain, inflammatory disorders, immunological diseases, proliferative diseases, infectious diseases. WO2008129069. 2008.
83. Merck. New aminoethane sulfonamide derivatives useful for treating e.g. sleep disorder, obesity, Alzheimer disease, cognitive impairment, depression, mania, hypertension, breast/prostate cancer, osteoarthritis and congestive heart failure, stroke. WO2007019234. 2006.
84. Missbichler A, Gabor F, Reichl H Diaminoxidase-containing pharmaceutical compositions. WO2006003213. 2006.
85. Dr Healthcare España. Diamine oxidase for use in the treatment or prevention of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). WO2013156955. 2013.
86. Cellixbio Private. Compositions and methods for the treatment of neurological diseases and its associated complications. WO2014087367. 2014.
87. Molina-Carballo A, Justicia-Martinez F, Moreno-Madrid F, et al. Differential responses of two related neurosteroids to methylphenidate based on ADHD subtype and the presence of depressive symptomatology. *Psychopharmacology*. 2014;231:3635–3645.
88. Alcobra Ltd. A method for the treatment, alleviation of symptoms of, relieving, improving and preventing a cognitive disease, disorder or condition. WO2010150261. 2010.
89. Manor I, Rubin J, Daniely Y, et al. Attention benefits after a single dose of metadoxine extended release in adults with predominantly inattentive ADHD. *Postgrad Med*. 2014;126:7–16.
90. Minster Research. Use of sabcomeline for the treatment of ADD or ADHD. WO2010064047. 2010.
91. Active. Method and pharmaceutical composition for treatment of mental disorders. WO2009147831. 2009.
92. Abbott Laboratories. Sofnicline (abt-894) for attention-deficit/hyperactivity disorder. WO2009149003. 2011.
93. Wilens TE, Gault LM, Childress A, et al. Safety and efficacy of ABT-089 in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: results from two randomized placebo-controlled clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:73–84.e1.
94. Potter AS, Schaubhut G, Shipman M. Targeting the nicotinic cholinergic system to treat attention-deficit/hyperactivity disorder: rationale and progress to date. *CNS Drugs*. 2014;28:1103–1113.
- **This article is a good revision about the molecular basis and possible clinical utility of targeting nicotinic cholinergic system for ADHD treatment.**
95. Martin CA, Nuzzo PA, Ranseen JD, et al. Lobeline effects on cognitive performance in adult ADHD. *J Atten Disord*. 2013. doi:10.1177/1087054713497791.
96. Pfizer Inc. Controlled-release dosage forms for varenicline. WO 2009034431. 2009.
97. Genomind. Medical foods for the treatment of developmentally-based neuropsychiatric disorders via modulation of brain glycine and glutathione pathways. WO2012024293. 2011.
98. Cellixbio Private. Compositions and methods for treatment of metabolic diseases. WO2014041446. 2014.
99. Weisler RH, Pandina GJ, Daly EJ, et al. Randomized clinical study of a histamine H3 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2012;26:421–434.
100. Wallace TL, Ballard TM, Pouzet B, et al. Drug targets for cognitive enhancement in neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99:130–145.
101. Ilieva IP, Hook CJ, Farah MJ. Prescription stimulants' effects on healthy inhibitory control, working memory, and episodic memory: a meta-analysis. *J Cogn Neurosci*. 2015;27:1069–1089.
- **Excellent review about the profile of utility of prescription stimulant on healthy subjects.**
102. Graf H, Abler B, Freudenmann R, et al. Neural correlates of error monitoring modulated by atomoxetine in healthy volunteers. *Biol Psychiatry*. 2011;69:890–897.
103. Chelonis JJ, Johnson TA, Ferguson SA, et al. Effect of methylphenidate on motivation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2011;19:145–153.



- 3) Checa-Ros A, Muñoz-Gallego A, Galera-Zarco C, Vázquez-Pérez A, Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A. Melatonin Is Able to Minimize Adverse Effects of Methylphenidate on Sleep in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Under Second Round Review at *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017.



Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology Manuscript Central:  
<http://mc.manuscriptcentral.com/jcap>

**Melatonin Is Able to Minimize Adverse Effects of Methylphenidate on Sleep in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder**

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Journal:                            | <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i>   |
| Manuscript ID                       | CAP-2017-0033.R1  |
| Manuscript Type:                    | Original Research   |
| Date Submitted by the Author:       | n/a   |
| Complete List of Authors:           | Checa-Ros, Ana; Hospital Universitario San Cecilio, Department of Paediatrics<br>Muñoz-Gallego, Antonio; University of Málaga, Department of Languages and Computer Sciences<br>Galera-Zarco, Carlos; University of Granada. Faculty of Economic Sciences and Business, Management Department<br>Vázquez-Pérez, Álvaro; Hospital San Juan de la Cruz, Department of Paediatrics<br>Molina-Carballo, Antonio; Hospital Universitario San Cecilio, Department of Paediatrics<br>Muñoz-Hoyos, Antonio; Hospital Universitario San Cecilio, Department of Paediatrics   |
| Keyword:                            | Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Sleep Disorders, Stimulants, Basic Pharmacology   |
| Manuscript Keywords (Search Terms): | melatonin, sleep disorders, methylphenidate, children, attention deficit and/or hyperactivity disorder  |
| Abstract:                           | <p><b>Objectives:</b> There is a lack of clinical guidelines about the prescription of melatonin in children with neurological disorders, like attention deficit and/or hyperactivity disorder (ADHD). This study sought to examine, through the use of actigraphy (AW), the short-term effects produced by melatonin at low doses in children with ADHD under treatment with methylphenidate (MPH).</p> <p><b>Methods:</b> An open-label clinical trial was conducted with 27 children (7-15 years) newly diagnosed with ADHD. They were administered a therapeutic combination of extended-release MPH and melatonin (1-mg/night) for 1 month. A 7-day sleep diary (DI) and the Pediatric Sleep Questionnaire were completed by parents and adolescents before starting treatment. A 1-week actigraphic assessment of sleep parameters was carried out before and after 1 month of treatment. A comparative analysis of actigraphic data was conducted, as well as analysis of correlation and agreement between subjective (DI) and objective (AW) methods.</p> <p><b>Results:</b> Actual sleep time was significantly longer after receiving melatonin (<math>p &lt; .04</math>). No other significant differences were found in relation</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>to the actigraphic data. This fact demonstrated that sleep was not negatively affected in any parameter after taking the combined therapy. No severe side effects were reported after 1 month of treatment.</p> <p><b>Conclusion:</b> Short-term administration of low doses of melatonin may prevent the appearance of sleep disturbances due to the use of psychostimulant medications among children with ADHD. Further placebo-controlled trials are required in order to investigate their long-term effects and safety profile in these patients.</p> |
|  |  |

SCHOLARONE™  
Manuscripts

Review Only/Not for Distribution

**Author Disclosure**

No competing financial interests exist.

Peer Review Only/Not for Distribution



## 1 Melatonin Is Able to Minimize Adverse Effects of Methylphenidate on 2 Sleep in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

3  
4 Ana Checa-Ros, MD<sup>1</sup>, Antonio Muñoz-Gallego, PhD<sup>2</sup>, Carlos Galera-Zarco, PhD<sup>3</sup>, Álvaro  
5 Vázquez-Pérez, MD<sup>4</sup>, Antonio Molina-Carballo, PhD<sup>1</sup>, Antonio Muñoz-Hoyos, PhD<sup>1</sup>

6 <sup>1</sup> San Cecilio University Hospital. Department of Pediatrics. School of Medicine, University of  
7 Granada (Spain).

8 <sup>2</sup> Department of Languages and Computer Sciences. University of Málaga (Spain).

9 <sup>3</sup> Management Department. School of Economics, University of Granada (Spain)

10 <sup>4</sup> San Juan de la Cruz Hospital. Department of Pediatrics. Úbeda, Jaén (Spain).

11

12 Address correspondence to:

13 *Ana Checa-Ros, MD.*

14 *Department of Pediatrics. School of Medicine, University of Granada.*

15 *Avenue of Research 11, 18016, Granada (Spain).*

16 *Phone: +34 648 78 61 60*

17 *Email: [acheca1987@gmail.com](mailto:acheca1987@gmail.com)*

18

### 19 Abstract

20 **Objectives:** There is a lack of clinical guidelines about the prescription of melatonin in children  
21 with neurological disorders, like attention deficit and/or hyperactivity disorder (ADHD). This  
22 study sought to examine, through the use of actigraphy (AW), the short-term effects produced  
23 by melatonin at low doses in children with ADHD under treatment with methylphenidate  
24 (MPH).

25 **Methods:** An open-label clinical trial was conducted with 27 children (7-15 years) newly  
26 diagnosed with ADHD. They were administered a therapeutic combination of extended-release  
27 MPH and melatonin (1-mg/night) for 1 month. A 7-day sleep diary (DI) and the *Pediatric Sleep*  
28 *Questionnaire* were completed by parents and adolescents before starting treatment. A 1-week  
29 actigraphic assessment of sleep parameters was carried out before and after 1 month of  
30 treatment. A comparative analysis of actigraphic data was conducted, as well as analysis of  
31 correlation and agreement between subjective (DI) and objective (AW) methods.

32 **Results:** *Actual sleep time* was significantly longer after receiving melatonin ( $p < .04$ ). No other  
33 significant differences were found in relation to the actigraphic data. This fact demonstrated that  
34 sleep was not negatively affected in any parameter after taking the combined therapy. No severe  
35 side effects were reported after 1 month of treatment.

36 **Conclusion:** Short-term administration of low doses of melatonin may prevent the appearance  
37 of sleep disturbances due to the use of psychostimulant medications among children with  
38 ADHD. Further placebo-controlled trials are required in order to investigate their long-term  
39 effects and safety profile in these patients.

40

41 **Keywords:** melatonin, sleep disorders, methylphenidate, children, attention deficit and/or  
42 hyperactivity disorder.

43

44 **Funding:** This research received no specific grant from any funding agency in the public,  
45 commercial, or not-for-profit sectors.

46

47

48

49

**50 Introduction**

51 Sleep disorders are one of the most frequent reasons for consulting the pediatrician,  
52 with a prevalence ranging between 13% and 27% in children aged 4 to 12 years (Blader et al.  
53 1997, Paavonen et al. 2000, Stein et al. 2001). They are more common among patients with  
54 neurodevelopmental disorders, especially in the case of attention deficit and/or hyperactivity  
55 disorder (ADHD) (Corkum et al. 1998).

56 The prevalence of sleep disorders in patients with ADHD ranges from 35% to 70%,  
57 depending on the age, sex, ADHD subtype, presence of psychiatric comorbidity and the use of  
58 medication (Sung et al. 2008, Hysing et al. 2013, Efron et al. 2014, Kronholm et al. 2015,  
59 Becker et al. 2016, Rönnlund et al. 2016, Wang 2016). In this regard, sleep disturbances like  
60 sleep-onset delay, night awakenings, shorter sleep duration and dyssomnias are produced by  
61 psychostimulant medications administered in ADHD patients (methylphenidate and  
62 amphetamine-derivatives) (Corkum et al. 2008), as it has been demonstrated in short-term and  
63 long-term clinical trials (Huang and Tsai 2011, Santisteban et al. 2014, Wang et al. 2015,  
64 Becker et al. 2016). ADHD is associated with snoring, enuresis, nocturnal awakenings, bedtime  
65 resistance and periodic limb movement disorder (Tomás-Vila et al. 2008). Nevertheless, the  
66 most common sleep disorder in patients with ADHD is the conciliation insomnia (Cortese et al.  
67 2006).

68 Although polysomnography (PSG) is considered the “gold standard” for the diagnosis  
69 of sleep disorders (Meltzer et al. 2012), it is worth mentioning that actigraphy has gained an  
70 essential role as a sleep assessment tool in the last two decades (Sadeh 2011). Furthermore, it  
71 provides a continuous and non-invasive assessment of sleep-wake pattern because it is able to  
72 record activity over long periods of time and in the own environment of patients, unlike PSG  
73 (Sadeh et al. 1995, Sadeh and Acebo 2002). In 2007, the American Academy of Sleep Medicine  
74 established that actigraphy is indicated to analyze sleep patterns and record the response to  
75 treatment in healthy children and infants, as well as in special pediatric populations  
76 (Morgenthaler et al. 2007).

77 Unfortunately, the cause-effect relationship between ADHD and sleep disorders is not  
78 sufficiently known (Cortese 2015). The current data may indicate differences between the  
79 circadian system of ADHD and control children during development (Nováková et al. 2011),  
80 involving an asynchronization of circadian oscillations (Kohyama 2011). Patients with ADHD  
81 seem to show a delayed dim light melatonin onset (Van der Heijden et al. 2005, Nováková et al.  
82 2011), without delay in the morning melatonin offset phase (Nováková et al. 2011).

83 In any case, well-established chronobiotic and hypnotic properties of melatonin make it  
84 a therapeutic resource to improve sleep-wake rhythm disturbances and decrease sleep latency in  
85 children with sleep disorders, when it is administered at the right time and in the right dose  
86 (Wirz-Justice and Armstro 1996, Braam et al. 2010, van Geijlswijk et al. 2010a, 2010b,  
87 Appleton and Gringras 2013). This is the reason why is one of the most commonly used drugs  
88 by pediatricians for infants, children and adolescents with sleep disorders (Owens et al. 2003,  
89 2009, 2010, Hartz et al. 2012), mainly conciliation insomnia (89%) and delayed sleep phase  
90 syndrome (66%). Furthermore, it is administered both in healthy children and in patients with  
91 neurodevelopmental disorders, like ADHD, autism spectrum disorders (ASD) and behavioral  
92 disorders (Heussler et al. 2013).

93 According to the European consensus conference named ‘Current role of Melatonin in  
94 children’ that it was held in Rome on 4 October 2014, a dose of 1-3 mg administered 30 minutes  
95 before bedtime is the recommended dosage of melatonin to induce sleep in children (Bruni et al.  
96 2015). In the case of children with ADHD, higher doses of melatonin ranging from 3 mg to 6  
97 mg / night have been showed to be effective in reducing sleep onset delay and increasing total  
98 sleep duration according to a systematic review of the literature prepared for this conference

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

99 (The Cochrane Collaboration 2011). The majority of clinical trials included in this review were  
100 short-term studies (below 3 months) (Tjon Pian Gi et al. 2003, Weiss et al. 2006, Van der  
101 Heijden et al. 2007, Mohammadi et al. 2012), except only one long-term trial (Hoebert et al.  
102 2009). Nevertheless, although melatonin is extensively used in children and is currently  
103 recommended by many practitioners as a 'natural product' due to its endogenous origin  
104 (Heussler et al. 2013), there is a lack of clinical guidelines about the prescription of melatonin in  
105 children with neurological disorders (Bruni et al. 2015). On the other hand, clinical trials  
106 conducted with adult volunteers have suggested that physiologic (0.3 mg) and low  
107 pharmacologic doses (1 mg), as well as higher doses of this hormone, might be equally effective  
108 in reducing sleep onset latency compared to placebo (Dollins et al. 1993, 1994, Zhdanova et al.  
109 1995).

110 In relation to the safety profile, no severe adverse effects have been attributed to the use  
111 of melatonin in children (Bruni et al. 2015). The most commonly reported side effects include  
112 morning drowsiness, increased enuresis, headache, dizziness, diarrhea, rash and hypothermia  
113 (Andersen et al. 2008, Wasdell et al. 2008, Gringras et al. 2012). Mild transient headache and  
114 gastrointestinal symptoms are frequently reported during the first days of melatonin treatment  
115 (Nagtegaal et al. 1996). The lethal dose in animals has not been determined yet, with the  
116 implication that high doses administered so far have not been lethal. However, safety data  
117 derived from the animal studies should not be considered as guarantee that melatonin can be  
118 administered in infants and children at high doses without adverse effects (Bruni et al. 2015). In  
119 fact, further investigations regarding safety of melatonin in children and adolescents are  
120 recommended by current literature reviews (Kennaway 2015, Andersen et al. 2016).

121 Our hypothesis was that short-term administration of low quantities of melatonin is able  
122 to attenuate the sleep problems induced by psychostimulant medications in children with  
123 ADHD. Consequently, the aim of this paper is to examine, through the use of actigraphy, the  
124 short-term effects produced by the administration of melatonin at low doses in children with  
125 ADHD under treatment with methylphenidate (MPH).

**Methods****Study design**

129 The study was an open-label clinical trial involving a short-term follow-up for 1 month.

**Participants**

132 Participants came from the Health Area of Granada (Spain). They received a suspected  
133 diagnosis of ADHD from their primary care pediatrician and were referred to the  
134 Neuropediatric, Neuropsychology and Early Intervention Unit of San Cecilio University  
135 Hospital (Granada) for subsequent monitoring and evaluation.

137 At the hospital, the same study protocol was followed by all patients in order to reach  
138 the definitive diagnosis of the ADHD subtype and possible comorbidities. A complete medical  
139 record and a careful physical examination were initially done. The medical record was based on  
140 the interviews done to the patient and parents, as well as the information provided by the  
141 teachers. A neuropsychological assessment was carried out in order to complement the  
142 diagnostic process, which included the following questionnaires: the *NICHQ Vanderbilt Parent*  
143 *Assessment Scale* (Wolraich et al. 2003) and the *NICHQ Vanderbilt Teacher Assessment Scale*  
144 (Wolraich et al. 2013); the *Behavior Rating Inventory of Executive Functions* parent form  
145 (Gioia et al. 2000); the *Kaufman Brief Intelligence Test* (Kaufman and Kaufman 1990) and the  
146 *Wechsler Intelligence Scale for Children 4<sup>th</sup> edition* (Wechsler 2005) to assess the intelligence  
147 and the cognitive capacity; the *Magallanes Scale of Visual Attention* (Magaz-Lago and García-  
148 Pérez 2011); the *Children's Depression Inventory* (Kovacs 1992) and the *Spence Children's*



*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

149 *Anxiety Scale* (Spence 1997, Spence 1998, Spence et al. 2003). The final diagnosis of ADHD  
 150 and the specific subtype was made according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental  
 151 Disorders 5<sup>th</sup> edition (DSM-5).

152 The study protocol was approved by the local Ethical Committee of Biomedical  
 153 Research of Granada (Spain). All procedures were carried out in accordance with the Helsinki  
 154 Declaration as revised in 2013 (World Medical Association 2013). Written informed consent  
 155 signed by parents or tutors was required to participate in the study and to publish the results. In  
 156 addition, the school aged children provided their assent to be involved in the research. The  
 157 written informed consent was also required from patients over 12 years and sufficiently mature  
 158 in relation to their developmental age.

159 Exclusion criteria to participate in our study included metabolic or endocrine disorders  
 160 as well as other neurological diseases able to justify the present symptoms. However, comorbid  
 161 disorders with ADHD were not considered as exclusion criteria. Patients taking medications that  
 162 may disturb sleep or alter the metabolism of orally administered melatonin were not included  
 163 either.

164 Between November 2014 and July 2016, 27 children and adolescents with ADHD were  
 165 recruited. The sample consisted of 17 boys (63%) and 10 girls (37%), aged 7-15 years ( $10 \pm 2$   
 166 years) at start of the intervention period.

167

**Procedure**

169 *Therapeutic intervention:* once the diagnosis of ADHD was confirmed, a multimodal  
 170 treatment regimen was designed based on the joint decision made by family, teachers,  
 171 psychologists and pediatricians of our unit. The pharmacological treatment consisted of a  
 172 combined therapy with extended-release methylphenidate hydrochloride (Concerta®, Janssen  
 173 Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ, US) (initial daily dose of 1 mg/kg/day) and immediate  
 174 release-acting melatonin (dose of 1 mg administered 30 minutes before bedtime). It was also  
 175 added a nutritional supplement with omega-3 fatty acids containing eicosapentaenoic acid  
 176 (EPA) 70 mg/day and docosahexaenoic acid (DHA) 250 mg/day. All medications started at the  
 177 same time. Except melatonin, MPH and EPA/DHA were administered in the morning in one  
 178 single dose.

179 *Sleep diary (DI):* in order to know the sleep habits of our patients, the official DI  
 180 validated by the National Sleep Foundation (US) was completed by parents and adolescents  
 181 before starting treatment. The DI collected information for a 7 day-period with identical  
 182 questions for each day: 1) bedtime; 2) get-up time; 3) sleep onset; 4) night awakenings; 5)  
 183 feeling at wake-up time (refreshed, somewhat refreshed or fatigued); 6) sleep duration; 7) sleep  
 184 disturbances (any mental, emotional, physical or environmental factors that affected sleep, e.g.,  
 185 stress, snoring, physical discomfort, temperature); 8) caffeinated drink consumption; 9) physical  
 186 exercise; 10) alcohol or a heavy meal intake 2-3 hours before going to bed; 11) medication  
 187 intake; 12) activity carried out 1 hour before going to sleep (watch television, work, read). The  
 188 item "sleep disturbances" alluded to any mental, emotional, physical or environmental factors  
 189 that affected sleep, e.g., stress, snoring, physical discomfort, temperature.

190 *Sleep questionnaire:* before treatment, the parents completed the Pediatric Sleep  
 191 Questionnaire (PSQ) short version (Chervin et al. 2000) translated into Spanish language. The  
 192 PSQ is designed to screen for sleep problems in children. The shorter version specifically relates  
 193 to sleep-disordered breathing (SDB) in children, apart from containing questions associated  
 194 with symptoms of hyperactivity and inattention. It consists of 22 parent-reported items with  
 195 three possible responses: 'yes' = 1, 'no' = 0, and 'don't know' = missing. The presence of 8 or  
 196 more positive responses suggests a possible SDB (Tomás-Vila et al. 2007).

197 *Actigraphy (AW):* actigraphs were used in sleep assessment to discriminate between  
 198 sleep-wake states through information provided by body movements. These devices

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

199 (MotionWatch<sup>®</sup>, Cambridge Neurotechnology Ltd., Cambridge, UK) were worn on the non-  
200 dominant wrist 24 hours a day, for 7 consecutive days (parents completed the DI during the  
201 same period). Recordings of the amount of movement were made at 0.5 minute (30 second)-  
202 epoch and at the higher threshold value of sensitivity (threshold value for each sensitivity  
203 setting: low sensitivity= 80, medium sensitivity = 40, high sensitivity = 20). The activity score  
204 for each epoch was then compared to the threshold to determine if the epoch was scored as  
205 wake or sleep (CamNtech Ltd 2016). This device model incorporated a light sensor to record  
206 luminous intensity of white light and compare this information with that one provided by DI in  
207 relation to bedtime (or lights out) and get-up time. The data extraction and summary analysis  
208 were computed by using a software (MotionWare<sup>®</sup> version 1.1.20, Cambridge Neurotechnology  
209 Ltd., Cambridge, UK) that employed a validated sleep estimation algorithm (Elbaz et al. 2012).  
210 Prior to data analysis, they were visually inspected in order to reject AW artefacts (for example,  
211 any epochs where the device had been removed). The *Sleep Start* was defined as the start of a  
212 period of at least 10 minutes (20 epochs for a 30 second-epoch) of consecutively recorded  
213 immobile data following lights out (CamNtech Ltd 2016). The *Sleep End* calculation was  
214 similar to *Sleep Start*, except that the period of 5 minutes (10 epochs for a 30 second-epoch)  
215 before the get-up time that satisfied the test criteria was chosen in this case (CamNtech Ltd  
216 2016). The actigraphic assessment of sleep was conducted before and after 1 month of treatment  
217 with MPH and melatonin. The sleep parameters estimated from actigraphic data are shown in  
218 Table 1.

219

**220 Statistical analysis**

221 Descriptive data were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD).

222 The Shapiro-Wilk test was applied to verify data normality. Correlations and degree of  
223 agreement were calculated to establish comparisons between AW and DI for three sleep  
224 parameters: sleep onset latency (SOL), total sleep duration and number of night awakenings.  
225 Therefore, bivariate (Pearson) and partial correlations to control for the effect of other variables  
226 (sex, age, subtype of ADHD, comorbidities) were performed. Furthermore, the degree of  
227 agreement between AW and DI was quantified using the 95% limits of agreement by the Bland  
228 and Altman method (Bland and Altman 1986, 1999). Bland and Altman introduced the Bland &  
229 Altman plot to describe agreement between two quantitative measurements (Bland and Altman  
230 1999). Limits of agreement define the range in which 95% of the differences between DI and  
231 AW are expected to fall and are estimated by mean difference  $\pm$  1.96 SD of differences.  
232 Elements of the Bland & Altman plot include: y-axis, which represents the difference between  
233 the two measurements being assessed; x-axis, which represents the average of the two methods;  
234 a horizontal line, which represents the bias (mean difference); and two horizontal lines  
235 representing the 95% limits of agreement (Arora et al. 2013). Before performing the Bland &  
236 Altman plot, a one-sample Student-t test was conducted in order to investigate if the bias (mean  
237 difference) was significantly different from zero.

238 Finally, the two-tailed Student- t test for paired samples was performed to compare  
239 means of actigraphic data before and after 1 month of treatment .

240 Analyses were conducted using Statgraphics Centurion version XVII (Statpoint  
241 Technologies, Inc., Warrenton, Virginia, US). The level of significance was set at the usual  
242 alpha ( $\alpha$ ) = 5%.

243

**244 Results**

245

**246 Participant characteristics**

247 The clinical characteristics of our patients are shown in Table 2. Regarding the ADHD  
248 subtype, 14 patients (51.85%) were diagnosed as being inattentive, 12 (44.44%) as combined

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

249 subtype (inattentive/hyperactive) and 1 patient (3.70%) as predominantly  
 250 hyperactive/impulsive, in accordance with DSM-5 diagnostic criteria. Comorbid disorders were  
 251 diagnosed in 10 patients (37%). Among them, specific learning disorders, like dysgraphia,  
 252 dyslexia and dyscalculia, were the most frequent comorbidities (40%), followed by fine motor  
 253 skill disorders (30%), motor tic disorder (10%), enuresis (10%) and epilepsy (childhood absence  
 254 epilepsy) (10%).

255  
 256 **Sleep diary**

257 According to DI, the mean sleep onset latency (SOL) in our sample was 11.26 ( $\pm$  6.10  
 258 minutes), as well as mean sleep duration was 8.04 hours ( $\pm$  0.94). The reported mean of night  
 259 awakenings was 0.81 ( $\pm$  1.62).

260 Table 3 shows the percentage of patients classified in each category of the different items of DI  
 261 before starting treatment. The mean SOL in 1 week was shorter than 15 minutes in 21 patients  
 262 (77.80%), and between 15-30 minutes in the remaining 6 children (22.22%). Night awakenings  
 263 were reported in 8 children (29.63%), with a maximum frequency of 7 awakenings / week in  
 264 only 1 patient. Fourteen patients (51.85%) indicated waking up refreshed less than 5 days per  
 265 week. Watching television was the activity carried out by 18 patients (66.66 %) one hour before  
 266 going to sleep. Caffeinated drink consumption in the evening was indicated in 2 patients  
 267 (7.50%), who showed long SOL at the same time. No alcohol intake was reported. Parents of 1  
 268 patient indicated the presence of somnolency.

269  
 270 **Pediatric Sleep Questionnaire**

271 Before starting treatment, parents of 2 children (7.41%) indicated more than 8 positive  
 272 responses at the PSQ. At the same time, 1 of them had reported a long SOL (20 minutes), night  
 273 awakenings and to wake-up refreshed less than 4 days/week at the DI.

274  
 275 **Actigraphy**

276 *Descriptive analysis:* before receiving treatment, 9 patients (33%) showed higher values  
 277 compared with the rest of the sample in the parameters *mobile minutes* (57-168 minutes) and  
 278 *immobile bouts* (61-82 immobile bouts). Among them, 5 children (55.55%) obtained a number  
 279 of *sleep bouts* (48-61 sleep bouts) and a *fragmentation index* (between 38% and 73%) that were  
 280 relatively higher than those ones obtained by the rest of patients, together with lower *sleep*  
 281 *efficiency* (76-79%) and longer *SOL* (20-30 minutes). Four of these 9 patients (44.44%) had  
 282 been diagnosed with one of the different comorbidities above mentioned (learning disorders and  
 283 enuresis). At the same time, 6 of them (67%) had reported longer *SOL* and to wake-up refreshed  
 284 less than 4 days/week at the DI. In addition, 1 of them (11.11%) had indicated more than 8  
 285 positive responses at the PSQ. After 1 month of treatment with MPH and melatonin, the  
 286 number of children who obtained relative higher values in the parameters *mobile minutes* (73-  
 287 167 minutes), *immobile bouts* (60-83 immobile bouts), *SOL* (between 18 and 30 minutes) and  
 288 *fragmentation index* (42%-70%) decreased by 45% (4 patients).

289 *Comparative analysis:* in Table 4 we represent the values of sleep parameters (as mean  
 290  $\pm$  standard deviation) obtained by AW before and after 1 month of treatment with MPH and  
 291 melatonin. As we can observe, *actual sleep time* obtained in our patients after receiving  
 292 melatonin was significantly longer (from 07:43 h  $\pm$  00:49 h to 08:05 h  $\pm$  00:41 h,  $p < .04$ ). No  
 293 other significant differences were found in relation to the actigraphic data. These results  
 294 demonstrated that sleep of our patients was not negatively affected after taking medication, and  
 295 they even showed a significant longer duration of the *actual sleep time*. This means that  
 296 melatonin might have neutralized the sleep disturbances induced by MPH, as well as might have  
 297 started to improve some sleep characteristics.

298



299 **Correlation between sleep diary and actigraphy**

300 The correlations between AW and DI for SOL, total sleep duration and number of night  
 301 awakenings are provided in Table 5. It should be clarified that *assumed sleep*, which represented  
 302 the total elapsed time between sleep onset and wake-up time (CamNtech Ltd 2016), was  
 303 considered as the total sleep duration in the case of AW.

304 It is noteworthy that the covariates (sex, age, subtype of ADHD and comorbidities) did  
 305 not substantially alter the correlation values, which were highly similar between bivariate and  
 306 partial correlations. This suggests that these variables do not extensively contribute to the  
 307 associations between objective (AW) and subjective (DI) sleep parameters. As we can observe  
 308 in Table 5, SOL estimated by DI was significantly correlated with that one measured by AW,  
 309 both in bivariate and in partial correlations (Pearson ( $r$ ) = 0.623,  $p$  < .001; partial ( $r$ ) = 0.630,  $p$   
 310 < .001). However, no significant correlations were found between AW and DI for the total  
 311 sleep duration and the number of night awakenings.

312  
313 **Agreement between sleep diary and actigraphy**

314 As we have mentioned above, Bland & Altman plot and statistical information relating  
 315 to levels of agreement between DI and AW were also conducted.

316 Bland & Altman plots (Bland and Altman 1986, 1999) of the difference (DI-AW)  
 317 against the average (DI+AW/2) were presented for our three sleep parameters (SOL, total sleep  
 318 duration and night awakenings) (Figure 1). In addition, Table 6 detailed the mean difference  
 319 between DI and AW for these sleep variables along with 95% confidence intervals and the  
 320 range of the limits of agreement. In the case of SOL, the mean difference indicated that on  
 321 average the DI measured 0.5 minutes more than the AW. This bias was practically insignificant  
 322 ( $p$  > .05) and differences were smaller than 15 minutes. These results were considered as a  
 323 satisfactory agreement. However, the mean differences in the case of total sleep duration and  
 324 night awakenings were significantly different from zero ( $p$  < .007 and  $p$  < .000, respectively).  
 325 The ranges of agreement were 122 minutes for the former and nearly 30 awakenings for the  
 326 latter. Therefore, it is reasonable not to admit these results as an acceptable agreement.

327  
328 **Tolerability and adverse effects of medication**

329 No severe side effects were reported after the combined therapy with MPH, melatonin  
 330 and DHA/EPA. Twelve patients (44.44%) experienced anorexia and gastric discomfort in the  
 331 first week, which were transient.

332  
333 **Discussion**

334 This study mainly showed the similarity between sleep patterns of our patients before  
 335 and after 1 month of treatment with MPH and melatonin. Our results suggest that melatonin at  
 336 low doses (1 mg) administered for a short period of time (1 month) may be effective in  
 337 attenuating the sleep disturbances caused by psychostimulant medications in children with  
 338 ADHD. The hormone could even start to improve some sleep parameters, like it occurred for  
 339 the *actual sleep time* in our study.

340 Treatment of insomnia in patients with ADHD represents a hot topic in the current  
 341 literature (Jacobson et al. 2016). A significant amelioration of sleep disturbances after  
 342 administration of melatonin along with MPH has been reported by previous randomized  
 343 placebo-controlled trials (Mohammadi et al. 2012, Punja et al. 2016). Melatonin mainly reduces  
 344 SOL and increases total sleep duration (The Cochrane Collaboration 2011), which is in line with  
 345 a longer actual sleep time observed in our patients after treatment. On the other hand,  
 346 psychostimulant medications induce an increase of free radicals and nitric oxide synthase  
 347 transcription (Manev and Uz 2009, Jumnonprakon et al. 2014). Other expected benefit  
 348 derived from the combination of MPH and melatonin is that the latter is able to prevent the

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

349 neurotoxic effects of the former (Kita et al. 2009, Ares-Santos et al. 2013). Nevertheless, the  
350 neuroprotective and free-radical scavenging activities of melatonin are beyond the scope of this  
351 article.

352 As mentioned above, the pathophysiological mechanisms of sleep disorders in children  
353 with ADHD are not sufficiently clarified (Cortese 2015), although processes that affect  
354 melatonin secretion (Nováková et al. 2011) and serotonin (5-HT) production (Molina-Carballo  
355 et al. 2013) seem to be involved. ADHD patients show inverse daily fluctuations of 5-HT  
356 concentrations with significantly lower levels in the morning in comparison with the night  
357 values. Conversely it occurs in control children. However, serum melatonin levels are almost  
358 identical in ADHD children and in control children, with significantly higher concentrations in  
359 the morning compared with the evening (Molina-Carballo et al. 2013). On the other hand,  
360 daytime, nighttime and 24 hour levels of 6-sulphatoxymelatonin (aMT6s) in urine are  
361 significantly lower in the control group than in ADHD children (Molina-Carballo et al. 2013,  
362 Buber et al. 2016). These findings suggest that daytime and nighttime melatonin productions are  
363 really higher among patients with ADHD, but the reason for a deficient action of this hormone  
364 might be an increased catabolism. The higher nighttime production could be due to lower levels  
365 of gamma-aminobutyric acid (GABA) in ADHD, since GABA regulates the pineal secretion of  
366 melatonin (Kalsbeek et al. 2000, Reiter et al. 2010, Edden et al. 2012). The increased daytime  
367 production could be result of the high extra-pineal secretion of melatonin in children and  
368 adolescents with ADHD (Venegas et al. 2012). However, the study conducted by Molina-  
369 Carballo et al. (2013) revealed similar serum concentrations of melatonin between ADHD  
370 patients and control children, which would not concur with the hypothesis of an increased  
371 production of this hormone. Further investigations are needed to reveal the neuroendocrine  
372 mechanisms involved in the sleep disturbances showed by children with ADHD.

373 Cubero-Millán et al. (2014) reported that extended-release MPH induces a decrease of  
374 nighttime 5-HT concentrations and daytime melatonin levels. At the same time, it leads to an  
375 increase of nocturnal serum melatonin concentrations and a significant reduction of urinary  
376 aMT6s values. This reduced excretion of aMT6s in nocturnal collected urine suggests that  
377 psychostimulants may induce an alternative route for melatonin metabolism.

378 The main interest of this article is focused on the dosage and time of administration of  
379 melatonin in children with ADHD. We administered 1 mg of immediate release-acting  
380 melatonin 30 minutes before bedtime for 1 month. Extended-release acting melatonin has no  
381 advantages over immediate-release acting because there is no evidence that prolonging the  
382 presence of melatonin in the bloodstream is of value (Bruni et al. 2015). As we have mentioned  
383 at the introduction, doses of melatonin ranging from 3 mg to 6 mg/night have been showed to be  
384 effective in children with ADHD according to several short-term clinical trials (Tjon Pian et al.  
385 2003, Van der Heijden et al. 2006, Mohammadi et al. 2012). These quantities are higher than  
386 those ones recommended in healthy children (Bruni et al. 2015). The need for higher doses of  
387 melatonin in ADHD patients might derive from the presence of possible mutations in some  
388 genes of the melatonin pathway, as it has been reported in a gene-sequencing study (Chaste et  
389 al. 2011). The majority of these mutations affects melatonin synthesis and signaling in vitro and  
390 could be in relation to the hypothesis of a deficient action of the hormone. However, the  
391 frequency of these genetic variations was similar in ADHD patients compared to controls  
392 (Chaste et al. 2011). Therefore, the impact of an alteration in the melatonin pathway is most  
393 likely related to a broader phenotype, like it occurs with some genetic variations shared by  
394 ADHD and ASD (Lichtenstein et al. 2010, Williams et al. 2010). Our hypothesis that a low dose  
395 (1 mg) of melatonin could be also effective was based on the studies conducted by Dollins et al.  
396 (1993, 1994) and Zhdanova et al. (1995). These authors reported that serum melatonin  
397 concentrations were roughly proportional to the doses administered, but all doses were equally  
398 effective, relative to placebo, in inducing sleepiness. Physiologic (0.3 mg) and low



*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

399 pharmacologic doses (1 mg), as well as higher doses of the hormone (up to 80 mg), were tested  
400 in these clinical trials. It is worth mentioning that the clinical trials conducted by Dollins and  
401 Zhdanova et al. were carried out in healthy adult volunteers but not in patients with sleep  
402 problems. On the other hand, a recent meta-analysis that included 19 studies involving 1683  
403 subjects with primary sleep disorders (Ferracioli-Oda et al. 2013) demonstrated that higher  
404 doses and higher duration trials are related to significant greater effect sizes on sleep latency and  
405 total sleep time. However, no greater effects in sleep quality were observed with melatonin dose  
406 or trial duration, suggesting that melatonin effects on sleep quality are constant for any duration  
407 or dose.

408 Regarding time of administration, the effects caused by 0.3 and 1.0 mg of melatonin at  
409 three fixed times (18:00 h, 20:00 h and 21:00 h) were investigated in a later double-blind  
410 placebo-controlled trial conducted by Nogueira-Pires et al. (2001). The PSG revealed a  
411 significant reduction of sleep latency following ingestion of both melatonin doses at 18:00 h and  
412 20:00 h, without a clear dose-effect relationship. However, at 21:00 h, 0.3 mg of melatonin  
413 increased latency to sleep onset and 1 mg had no effects on sleep variables. A physiological  
414 sleep-inducing role of melatonin was supported by these authors in order to explain the  
415 observed lack of dose-response effects of these low doses of melatonin. In this respect, the  
416 mechanisms responsible for its effects on sleep might be saturated at physiological  
417 concentrations as melatonin levels beyond this threshold did not result in a greater effect on  
418 sleep. Previous investigations already reported that melatonin receptors, located in the  
419 suprachiasmatic nucleus, seem to be saturated at physiological concentrations (Reppert et al.  
420 1988). Therefore, it is possible that melatonin administration at 21:00 h coincided with the  
421 beginning of endogenous nightly secretion and melatonin receptors were rapidly saturated  
422 (Nogueira-Pires et al. 2001). A limitation of the trial conducted by Nogueira-Pires et al. was that  
423 plasma melatonin concentrations were not measured. The lowest dose used (0.3 mg) was  
424 expected to reproduce plasma levels of melatonin in the nocturnal physiological range based on  
425 the former study conducted by Dollins et al. (1994). In our study, melatonin was administered  
426 30 minutes before bedtime, according to the recommendations established by the European  
427 consensus conference when it is used as a sleep inductor (Bruni et al. 2015).

428 An important positive aspect related to the use of melatonin at low effective doses in  
429 children is the probability of adverse effects. No severe safety concerns have been attributed to  
430 the administration of melatonin in children (Bruni et al. 2015), and the most commonly reported  
431 side effects were mild and transient (Nagtegaal et al. 1996). However, exogenous melatonin  
432 affected seasonal reproduction capacity and sexual maturation in animals (Reiter 1995).  
433 Similarly, some studies in humans indicated an inhibitory effect of melatonin on hypothalamic-  
434 pituitary-gonadal function (Srinivasan et al. 2009), although an exact relationship has not yet  
435 been established. This is the reason why recent review articles (Kennaway 2015, Andersen et al.  
436 2016) recommend carrying out large-scale randomized controlled trials in order to establish the  
437 long-term safety of melatonin in children and adolescents. The short-term safety profile of the  
438 combined therapy used in our study was adequate. The adverse effects were transient and most  
439 commonly related to MPH (Soutullo-Esperón et al. 2012).

440 It should not be forgotten that our patients received an omega-3 supplement with  
441 EPA/DHA. Although the investigations are still limited, several animal studies have suggested  
442 that an omega-3-deficient diet (in particular DHA-deficient diet) lessens the melatonin rhythm  
443 and weakens endogenous functioning of circadian clock-(Greco et al. 2014). Therefore, deficit  
444 in DHA levels might play a role in nocturnal sleep disturbances as described in ADHD (Lavialle  
445 et al. 2008). This finding invites us to think that supplementation with EPA/DHA in our study  
446 might have enhanced the beneficial effects produced by melatonin on sleep parameters.

447 As a secondary outcome of our study, we analyzed the correlation and agreement  
448 between subjective (DI) and objective (AW) measures of sleep. SOL was the only sleep variable

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

449 that demonstrated a significant correlation and a satisfactory agreement between DI and AW,  
450 which is in line with previous investigations performed in adults (Landry et al. 2015). However,  
451 no significant correlations were found in the case of total sleep duration and night awakenings.  
452 We considered that the bias (significantly different from zero) and the range of agreement  
453 obtained in our study for these two sleep variables were not acceptable. In relation to night  
454 awakenings, similar results were reported by previous studies (Sadeh et al. 1994, Sadeh 1994,  
455 1996, Werner et al. 2008). A possible explanation could be that parents are not always aware of  
456 the sleep behavior of their child. For example, when the child does not alert their parents during  
457 the night, parents may not realize that their child is awake (Pearl et al. 2002). Another  
458 explanation for this disagreement might be that measurement of AW and DI are based on  
459 different parameters (i.e., nocturnal motor activity and subjective records of sleep) (Lockley et  
460 al. 1999). Furthermore, it is noteworthy to remind the low ability of AW to detect wakefulness  
461 (Insana et al. 2010, Kushida et al. 2001, Pollak et al. 2001). Regarding total sleep duration, an  
462 acceptable level of agreement has been reported by other authors when the *assumed sleep*  
463 measured by AW was considered (Werner et al. 2008, Arora et al. 2013), but not with the *actual*  
464 *sleep time* (Werner et al. 2008). Overall, the DI is a valid and inexpensive source of information  
465 about a child's sleep-schedule variables. However, the subjective information provided by DI  
466 needs to be accompanied by an objective and non-invasive method such as AW, which can also  
467 be used if parents are unable to report in detail (Werner et al. 2008). For the time being, the  
468 present findings suggest that low doses of melatonin administered in the short-term may be  
469 effective in attenuating the sleep problems caused by psychostimulants among children with  
470 ADHD and show an adequate safety profile. Throughout the further follow-up of our patients  
471 we expect to provide more evidences in relation to long-term effectiveness of melatonin at low  
472 doses in ADHD.

**473**  
**474 *Strengths and limitations***

475 Several limitations are present in our study. Not to carry out a double-blind, placebo-  
476 controlled trial made it difficult to exactly quantify the relative effect due to melatonin. It would  
477 have been interesting to associate actigraphic data with melatonin levels in plasma and urine,  
478 but these concentrations could not be assessed. In addition, it would have been useful to  
479 compare subjective methods (i.e., DI, PSQ) before and after treatment in order to examine  
480 perceived effect of melatonin, because a placebo effect has been described in insomnia (Perlis et  
481 al. 2005, Rogev et al. 2013). However, the percentage of parents who completed again the DI  
482 and PSQ after medication was lower than 10%. The low number of participants could be  
483 considered as another limitation.

484 Strengths of this study included a careful selection of patients and a rigorous diagnosis  
485 of ADHD and its subtypes. The use of a varied methodology provided solidity to our results.  
486 Furthermore, the administration of a novel combined therapy including EPA/DHA could  
487 constitute the basis for future investigations focused on establishing a link between omega-3  
488 fatty acids and pineal secretion of melatonin.

**489**  
**490 *Conclusions***

491 Short-term administration of low doses of melatonin may prevent the appearance of  
492 sleep disturbances due to the use of psychostimulant medications among children with ADHD.  
493 Further placebo-controlled trials are required in order to investigate their long-term effects and  
494 safety profile in these patients.

**495**  
**496 *Clinical Significance***

497 Overall, the results of this study replicate previous findings that support the beneficial  
498 effects on sleep produced by melatonin among ADHD children treated with MPH. However,

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

499 these results also suggest that short-term administration of lower doses of melatonin than the  
500 commonly used ones in children with ADHD might be enough to neutralize sleep disturbances,  
501 minimizing the risk of adverse effects. Investigations in this context contribute to disclose the  
502 minimum effective dose of melatonin for children with neurodevelopmental disorders and  
503 highlight the importance of conducting further studies in order to establish guidelines for  
504 prescribing melatonin to these patients.

505

**Acknowledgments**

507 This work is part of the Doctoral Thesis entitled "Actigraphic sleep assessment in  
508 children with sleep disorders and attention deficit/hyperactivity (ADHD): role of melatonin and  
509 omega-3 fatty acids" by Dr. Ana Checa-Ros.

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*549 **References**

550

551 Andersen IM, Kaczmarska J, McGrew SG, Malow BA: Melatonin for insomnia in children  
552 with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 23: 482-485, 2008.

553 Andersen L, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter R: The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug*  
554 *Investig* 36: 169-175, 2016.

555 Appleton RE, Gringras P: Melatonin: helping to MEND impaired sleep. *Arch Dis Child* 98:  
556 216-217, 2013.

557 Ares-Santos S, Granado N, Moratalla R: The role of dopamine receptors in the neurotoxicity of  
558 methamphetamine. *J Intern Med* 273: 437-453, 2013.

559 Arora T, Broglia E, Pushpakumar D, Lodhi T, Taheri S: An investigation into the strength of the  
560 association and agreement levels between subjective and objective sleep duration in  
561 adolescents. *PLoS One* 8: e72406, 2013.

562 Becker SP, Froehlich TE, Epstein JN: Effects of Methylphenidate on Sleep Functioning in  
563 Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Dev Behav Pediatr* 37: 395-  
564 404, 2016.

565 Becker SP, Pfiffner LJ, Stein MA, Burns GL, McBurnett K: Sleep habits in children with  
566 attention-deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive type and associations  
567 with comorbid psychopathology symptoms. *Sleep Med* 21: 151-159, 2016.

568 Blader J, Koplewicz H, Abikoff H, Foley C: Sleep problems of elementary school children. A  
569 community survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151: 473-480, 1997.

570 Bland JM, Altman DG: Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med*  
571 *Res* 8: 135-160, 1999.



*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 572 Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of  
573 clinical measurement. *Lancet* 1: 307-310, 1986.
- 574 Braam W, van Geijlswijk I, Keijzer H, Smits MG, Didden R, Curfs LM: Loss of response to  
575 melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism. *J Intellect Disabil*  
576 *Res* 54 : 547-555, 2010.
- 577 Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, Moavero R, Parisi P,  
578 Smits M, Van der Heijden K, Curatolo P: Current role of melatonin in pediatric  
579 neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 19: 122-133, 2015.
- 580 Büber A, Çakaloz B, Işıldar Y, Ünlü G, Bostancı HE, Aybek H, Herken H: Increased urinary 6-  
581 hydroxymelatonin sulfate levels in attention deficit hyperactivity disorder diagnosed  
582 children and adolescent. *Neurosci Lett* 617: 195-200, 2016.
- 583 CamNtech Ltd: Actigraphy: Sleep/Wake Algorithms. In: MotionWare Software. Edited by  
584 CamNtech Ltd. Cambridge, 2016, pp. 1-9.
- 585 Chaste P, Clement N, Botros HG, Guillaume JL, Konyukh M, Pagan C, Scheid I, Nygren G,  
586 Anckarsater H, Rastam M, Stahlberg O, Gillberg IC, Melke J, Delorme R, Leblond C,  
587 Toro R, Huguët G, Fauchereau F, Durand C, Boudarene L, Serrano E, Lemièrre N,  
588 Launay JM, Leboyer M, Jockers R, Gillberg C, Bourgeron T: Genetic variations of the  
589 melatonin pathway in patients with attention-deficit and hyperactivity disorders. *J*  
590 *Pineal Res* 51:394-399, 2011.
- 591 Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ: Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and  
592 reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral  
593 problems. *Sleep Med* 1:21-32, 2000.

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 594 Corkum P, Panton R, Ironside S, Macpherson M, Williams T: Acute impact of immediate  
595 release methylphenidate administered three times a day on sleep in children with  
596 attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Psychol* 33:368-379, 2008.
- 597 Corkum P, Tannock R, Moldofsky H: Sleep disturbances in children with attention-  
598 deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37: 637-646, 1998.
- 599 Cortese S: Sleep and ADHD: what we know and what we do not know. *Sleep Med* 16: 5-6.  
600 2015.
- 601 Cortese S, Lecendreux M, Mouren MC, Konofal E : ADHD and insomnia. *J Am Acad Child*  
602 *Adolesc Psychiatry* 45: 384-385, 2006.
- 603 Cubero-Millan I, Molina-Carballo A, Machado-Casas I, Fernandez-Lopez L, Martinez-Serrano  
604 S, Tortosa-Pinto P, Ruiz-Lopez A, Luna-del-Castillo JD, Uberos J and Muñoz-Hoyos  
605 A: Methylphenidate ameliorates depressive comorbidity in ADHD children without any  
606 modification on differences in serum melatonin concentration between ADHD  
607 subtypes. *Int J Mol Sci* 15:17115-17129, 2014.
- 608 Dollins A, Zhdanova I, Wurtman R, Lynch H, Deng M: Effect of inducing nocturnal serum  
609 melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and  
610 performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 1824-1828, 1994.
- 611 Dollins A, Lynch H, Wurtman R, Deng M, Kischka K, Gleason R, Lieberman H: Effect of  
612 pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance.  
613 *Psychopharmacology (Berl)*, 112: 490-496, 1993.
- 614 Edden RA, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH: Reduced GABA concentration in  
615 attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 69: 750-753, 2012.
- 616 Efron D, Lycett K, Sciberras E. Use of sleep medication in children with ADHD. *Sleep Med* 15:  
617 472-475, 2014.

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 618 Elbaz M, Yaury K, Metlaine A, Martoni M, Leger D: Validation of a new actigraph motion  
619 watch versus polysomnography on 70 healthy and suspected sleep-disordered subjects.  
620 J Sleep Res 21: 218, 2012.
- 621 Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch, MH: Meta-analysis: melatonin for the treatment of  
622 primary sleep disorders. PLoS One 8: e63773, 2013.
- 623 Gioia G, Isquith P, Guy S, Kenworthy L: BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive  
624 Function professional manual. Lutz Florida, Psychological Assessment Resources,  
625 2000.
- 626 Greco JA, Oosterman JE, Belsham DD. Differential effects of omega-3 fatty acid  
627 docosahexaenoic acid and palmitate on the circadian transcriptional profile of clock  
628 genes in immortalized hypothalamic neurons. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol  
629 307: R1049-R1060, 2014.
- 630 Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, Montgomery P,  
631 Whitehouse WP, Choonara I, Allport T, Edmond A, Appleton R, Group MS: Melatonin  
632 for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double  
633 masked placebo controlled trial. BMJ 345: e6664, 2012.
- 634 Hartz I, Furu K, Bratlid T, Handal M, Skurtveit S: Hypnotic drug use among 0-17 year olds  
635 during 2004-2011: a nationwide prescription database study. Scand J Public Health  
636 40:704-711, 2012.
- 637 Heussler H, Chan P, Price AM, Waters K, Davey MJ, Hiscock H: Pharmacological and  
638 nonpharmacological management of sleep disturbance in children: an Australian  
639 Paediatric Research Network survey. Sleep Med 14:189-194, 2013.

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 640 Hoebert M, Van Der Heijden K, Van Geijlswijk I, Smits M: Long - term follow - up of  
641 melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal*  
642 *Res* 47:1-7, 2009.
- 643 Huang YS and Tsai MH: Long-term outcomes with medications for attention-deficit  
644 hyperactivity disorder: current status of knowledge. *CNS Drugs* 25:539-554, 2011.
- 645 Hysing M, Pallesen S, Stormark KM, Lundervold AJ, Sivertsen B: Sleep patterns and insomnia  
646 among adolescents: a population - based study. *J Sleep Res* 22:549-556, 2013.
- 647 Insana SP, Gozal D, Montgomery-Downs HE: Invalidity of one actigraphy brand for identifying  
648 sleep and wake among infants. *Sleep Med* 11: 191-196, 2010.
- 649 Jacobson S, Östlund P, Wallgren L, Österberg M, Tranaeus S: Top Ten Research Priorities For  
650 Attention Deficit / Hyperactivity Disorder Treatment. *Int J Technol Assess Health Care*  
651 32:152-159, 2016.
- 652 Jumnonprakhon P, Govitrapong P, Tocharus C, Tungkum W, Tocharus J. Protective effect of  
653 melatonin on methamphetamine-induced apoptosis in glioma cell line. *Neurotox Res*  
654 25:286-294, 2014.
- 655 Kalsbeek A, Garidou ML, Palm IF, Van Der Vliet J, Simonneaux V, Pevet P, Buijs RM:  
656 Melatonin sees the light: Blocking GABA - ergic transmission in the paraventricular  
657 nucleus induces daytime secretion of melatonin. *Eur J Neurosci* 12:3146-3154, 2000.
- 658 Lockley SW, Skene DJ, Arendt J: Comparison between subjective and actigraphic measurement  
659 of sleep and sleep rhythms. *J Sleep Res* 8: 175-183, 1999.
- 660 Kaufman AS and Kaufman NL: K-BIT: Kaufman brief intelligence test. American Guidance  
661 Service, 1990.



*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 662 Kennaway D: Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics. J  
663 Paediatr Child Health 51:584-589, 2015.
- 664 Kita T, Miyazaki I, Asanuma M, Takeshima M, Wagner GC: Dopamine-induced behavioral  
665 changes and oxidative stress in methamphetamine-induced neurotoxicity. Int Rev  
666 Neurobiol 88:43-64, 2009.
- 667 Kohyama J: Sleep health and asynchronization. Brain Dev 33 : 252-259, 2011.
- 668 Kovacs M: Children's depression inventory: New York, Multi-Health System North  
669 Tonawanda, 1992.
- 670 Kronholm E, Puusniekka R, Jokela J, Villberg J, Urrila AS, Paunio T, Valimaa R, Tynjala J:  
671 Trends in self-reported sleep problems, tiredness and related school performance among  
672 Finnish adolescents from 1984 to 2011. J Sleep Res 24:3-10, 2015.
- 673 Kushida CA, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC: Comparison of  
674 actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-  
675 disordered patients. Sleep Med 2: 398-396, 2001.
- 676 Lavalie M, Champeil-Potokar G, Alessandri JM, Balasse L, Guesnet P, Papillon C, Pevet P,  
677 Vancassel S, Vivien-Roels B, Denis I. An (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient diet  
678 disturbs daily locomotor activity, melatonin rhythm, and striatal dopamine in Syrian  
679 hamsters. J Nutr 138: 1719-1724, 2008.
- 680 Landry GJ, Best JR, Liu-Ambrose T. Measuring sleep quality in older adults: a comparison  
681 using subjective and objective methods. Front Aging Neurosci 7: 166, 2015.
- 682 Lichtenstein P, Carlstrom E, Rastam M, Gillberg C, Anckarsater H: The genetics of autism  
683 spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. Am J  
684 Psychiatry 167:1357-1363, 2010.

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 685 Magaz-Lago A and Garcia-Perez M: [Magallanes Scale of Visual Attention. Reference  
686 Manual], Bizkaia (Spain), Protocolo Magallanes, 2011.
- 687 Manev H, Uz T: Dosing time-dependent actions of psychostimulants. *Int Rev Neurobiol* 88:25-  
688 41, 2009.
- 689 Meltzer LJ, Walsh CM, Traylor J, Westin A: Direct comparison of two new actigraphs and  
690 polysomnography in children and adolescents. *Sleep* 35:159-166, 2012.
- 691 Mohammadi M, Mostafavi S, Keshavarz S, Eshraghian M, Hosseinzadeh P, Hosseinzadeh-Attar  
692 MJ, Kooshesh SM, Chamari M, Akhondzadeh S: Melatonin effects in methylphenidate  
693 treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind  
694 clinical trial. *Iran J Psychiatry* 7: 87-92, 2012.
- 695 Molina-Carballo A, Naranjo-Gómez A, Uberos J, Justicia-Martínez F, Ruiz-Ramos M, Cubero-  
696 Millán I, Contreras-Chova F, Agustín-Morales MC, Muñoz-Hoyos A:  
697 Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels may help to  
698 synchronise biological rhythms in children with ADHD. *J Psychiatr Res* 47: 377-383,  
699 2013.
- 700 Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, Brown T, Chesson A  
701 Jr, Coleman J, Lee-Chiong T, Pancer J, Swick TJ, Standards of Practice Committee,  
702 American Academy of Sleep Medicine: Practice parameters for the use of actigraphy in  
703 the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 30:519-529,  
704 2007.
- 705 Nagtegaal J, Smits M, Van Der Meer Y, Fischer-Steenvoorden M: Melatonin: a survey of  
706 suspected adverse drug reactions. *Sleep-Wake Res Netherl* 7:115-118, 1996.

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 707 Nogueira-Pires M, Benedito-Silva A, Pinto L, Souza L, Vismari L, Calil H: Acute effects of low  
708 doses of melatonin on the sleep of young healthy subjects. *J Pineal Res* 31:326-332,  
709 2001.
- 710 Nováková M, Paclt I, Ptaček R, Kuželova H, Hajek I, Sumova A: Salivary melatonin rhythm as  
711 a marker of the circadian system in healthy children and those with attentiondeficit/  
712 hyperactivity disorder. *Chronobiol Int* 28: 630-637, 2011.
- 713 Owens JA: Pharmacotherapy of pediatric insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 48:99-  
714 107, 2009.
- 715 Owens JA, Rosen CL, Mindell JA: Medication use in the treatment of pediatric insomnia:  
716 results of a survey of community-based pediatricians. *Pediatrics* 111: 628-635, 2003.
- 717 Owens JA, Rosen CL, Mindell JA, Kirchner HL: Use of pharmacotherapy for insomnia in child  
718 psychiatry practice: A national survey. *Sleep Med* 11:692-700, 2010.
- 719 Paavonen EJ, Aronen ET, Moilanen I, Piha J, Räsänen E, Tamminen T, Almqvist F: Sleep  
720 problems of school-aged children: a complementary view. *Acta Paediatr* 89: 223-228,  
721 2000.
- 722 Pearl PL, Efron L, Stein MA: Children, sleep, and behavior: a complex association. *Minerva*  
723 *Pediatr* 54: 79-91, 2002.
- 724 Perlis ML, McCall WV, Jungquist CR, Pigeon WR, Matteson SE: Placebo effects in primary  
725 insomnia. *Sleep Med Rev* 9: 381-389, 2005.
- 726 Pollak C, Tryon WW, Nagaraja H, Dzwonczyk R: How accurately does wrist actigraphy  
727 identify states of sleep and wakefulness? *Sleep* 24:957-965, 2001.

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 728 Punja S, Nikles CJ, Senior H, Mitchell G, Schmid CH, Heussler H, Witmans M, Vohra S:  
729 Melatonin in Youth: N-of-1 trials in a stimulant-treated ADHD Population (MYNAP):  
730 study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 17:375, 2016.
- 731 Reiter R: Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and  
732 neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol* 16:383-415, 1995.
- 733 Reiter RJ, Tan D-X, Fuentes-Broto L: Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res*  
734 181:127-151, 2010.
- 735 Reppert S, Weaver D, Rivkees S, Stopa E: Putative melatonin receptors in a human biological  
736 clock. *Science* 242:78-81, 1988.
- 737 Rogev E, Pillar G: Placebo for a single night improves sleep in patients with objective insomnia.  
738 *Isr Med Assoc J* 15: 434-438, 2013.
- 739 Rönnlund H, Elovainio M, Virtanen I, Matomaki J, Lapinleimu H: Poor Parental Sleep and the  
740 Reported Sleep Quality of Their Children. *Pediatrics* 137, 2016.
- 741 Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev*  
742 15:259-267, 2011.
- 743 Sadeh A: Evaluating night wakings in sleep-disturbed infants: a methodological study of  
744 parental reports and actigraphy. *Sleep* 10: 757-762, 1996.
- 745 Sadeh A: Assessment of intervention for infant night waking: parental reports and activity-  
746 based home monitoring. *J Consult Clin Psychol* 62 : 63-68, 1994.
- 747 Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev* 6: 113-124, 2002.
- 748 Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The role of actigraphy in the evaluation of sleep  
749 disorders. *Sleep* 18:288-302, 1995.

- 750 Sadeh A, Sharkey KM, Carskadon MA: Activity-based sleep-wake identification: an empirical  
751 test of methodological issues. *Sleep* 17: 201-207, 1994.
- 752 Santisteban JA, Stein MA, Bergmame L, Gruber R: Effect of extended-release  
753 dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts on sleep: a double-blind,  
754 randomized, crossover study in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS*  
755 *Drugs*, 28: 825-833, 2014.
- 756 Soutullo-Espéron C, Alda-Díez J, Cantó-Díez T, Fernández-Jaén A, Figueroa-Quintana A,  
757 Fuentes-Biggi J, García-Giral M, Gutiérrez-Casares J, Hernández-Otero I, Hervás-  
758 Zúñiga A, Pamiás-Massana M, Quintero J, Ramos-Quiroga J, Sans-Fitó A, San  
759 Sebastián-Cabasés J: [Handbook of Basic Psychopharmacology for ADHD. Attention  
760 Deficit and Hyperactivity Disorder]. Madrid, Springer SBM Spain, 2012.
- 761 Spence S: A measure of anxiety symptoms among children. *Behav Res Ther* 36:545-566, 1998.
- 762 Spence S: Structure of anxiety symptoms among children: a confirmatory factor-analytic study.  
763 *J Abnorm Psychol* 106:280, 1997.
- 764 Spence SH, Barrett P, Turner CM: Psychometric properties of the Spence Children's Anxiety  
765 Scale with young adolescents. *J Anxiety Disord* 7: 605-625, 2003.
- 766 Srinivasan V, Spence W, Pandi-Perumal S, Zakharia R, Bhatnagar K, Brzezinski A: Melatonin  
767 and human reproduction: shedding light on the darkness hormone. *Gynecol Endocrinol*  
768 25:779-785, 2009.
- 769 Stein MA, Mendelsohn J, Obermeyer WH, Amromin J, Benca R: Sleep and behavior problems  
770 in school-aged children. *Pediatrics* 107:60, 2001.
- 771 Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D: Sleep problems in children with attentiondeficit/  
772 hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr*  
773 *Adolesc Med* 162:336-342, 2008.

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 774 The Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions.  
775 Edited by Higgins J, Green S, 2011.
- 776 Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, Versteegh FG: Melatonin for treatment of sleeping  
777 disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open  
778 label study. *Eur J Pediatr* 162:554-555, 2003.
- 779 Tomás-Vila M, Miralles-Torres A, Beseler-Soto B: [Spanish version of the pediatric sleep  
780 questionnaire (PSQ). A useful instrument in investigation of sleep disturbances in  
781 childhood. Reliability analysis]. *An Pediatr (Barc)* 66:121-128, 2007.
- 782 Tomas Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B, Revert Gomar M, Sala Langa M, Uribelarrea  
783 Sierra A. [Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Sleep Disturbances. Results of  
784 an epidemiological study in schoolchildren in Gandia, Spain]. *An Pediatr (Barc)* 69:  
785 251-257, 2008.
- 786 Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB: Idiopathic chronic sleep onset  
787 insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder.  
788 *Chronobiol Int* 22:559-570, 2005.
- 789 Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB: Effect of  
790 melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset  
791 insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:233-241, 2007.
- 792 van Geijlswijk IM, Korzilius HP and Smits MG: The use of exogenous melatonin in delayed  
793 sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 33:1605, 2010.
- 794 van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts A, Korzilius HP, Smits MG: Dose finding of  
795 melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT.  
796 *Psychopharmacology (Berl)* 212:379-391, 2010.

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 797 Venegas C, García JA, Escames G, Ortiz F, Lopez A, Doerrier C, García-Corzo L, López LC,  
798 Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D: Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular  
799 distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res* 52:217-227, 2012.
- 800 Wang KY: Updated findings on neurodevelopmental disorders in Taiwan: impact of the  
801 institutionalized national healthcare system on prevalence and health outcomes. *Curr*  
802 *Opin Psychiatry* 29: 144-148, 2016.
- 803 Wang LJ, Chen CK, Huang YS: Gender Differences in the Behavioral Symptoms and  
804 Neuropsychological Performance of Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity  
805 Disorder Treated with Methylphenidate: A Two-Year Follow-up Study. *J Child Adolesc*  
806 *Psychopharmacol* 25: 501-508, 2015.
- 807 Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J, Hamilton D, Weiss MD.  
808 A randomized, placebo - controlled trial of controlled release melatonin treatment of  
809 delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with  
810 neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 44: 57-64, 2008.
- 811 Wechsler D: [Wechsler Intelligence Scale for Children: WISC-IV]. ECPA, les Editions du  
812 centre de psychologie appliquee, 2005.
- 813 Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD: Sleep hygiene and melatonin  
814 treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad*  
815 *Child Adolesc Psychiatry* 45:512-519, 2006.
- 816 Werner H, Molinari L, Guyer C, Jenni OG: Agreement rates between actigraphy, diary, and  
817 questionnaire for children's sleep patterns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162: 350-358,  
818 2008.
- 819 Williams N, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fosdall R, Stefansson H,  
820 Stefansson K, Magnusson P, Gudmundsson O, Gustafsson O, Holmans P, Owen M,



*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*

- 821 O' Donovan M, Thapar A: Rare chromosomal deletions and duplications in attention  
822 deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 376:1401-1408, 2010.
- 823 Wirz-Justice A and Armstrong S: Melatonin: Nature's Soporific? *J Sleep Res* 5: 137-141, 1996.
- 824 Wolraich ML, Bard DE, Neas B, Doffing M, Beck L: The psychometric properties of the  
825 Vanderbilt attention-deficit hyperactivity disorder diagnostic teacher rating scale in a  
826 community population. *J Dev Behav Pediatr* 34:83-93, 2013.
- 827 Wolraich ML, Lambert W, Doffing MA, Bickman L, Simmons T, Worley K: Psychometric  
828 properties of the Vanderbilt ADHD diagnostic parent rating scale in a referred  
829 population. *J Pediatr Psychol* 28:559-568, 2003.
- 830 World Medical Association: World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical  
831 principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310: 2191-2194,  
832 2013.
- 833 Zhdanova I, Wurtman R, Lynch H, Ives J, Dollins A, Morabito C, Matheson JK, Schomer DL.  
834 Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin*  
835 *Pharmacol Ther* 57:552-558, 1995.
- 836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851



852 **Table Legends**

853

854 **Table 1.** Sleep parameters evaluated by actigraphy.

855 **Table 2.** Clinical characteristics of our patients.

856 **Table 3.** Results indicated at the sleep diary (before starting treatment).

857 **Table 4.** Comparative analysis of sleep parameters (expressed as mean  $\pm$  standard deviation)  
858 measured by actigraphy before and after 1 month of treatment with methylphenidate +  
859 melatonin

860 **Table 5.** Pearson correlations and partial correlations between sleep variables measured  
861 by sleep diary and actigraphy.

862 **Table 6.** Mean difference, range and limits of agreement (diary minus actigraphy).

863

864

865

866

867

868

869

870

871

872

873

874

875

876

877

878

879

880

881

882

883

884

885

886

887

888

889

890

891

892

893

894

895

896

897

898

899

*Melatonin Reduces Methylphenidate Side Effects*900 **Figure Legends**

901

902 **Figure 1.** Bland & Altman plots to assess the limits of agreement between sleep diary  
903 and actigraphy according to sleep onset latency, total sleep duration and night  
904 awakenings.

905

906

907

908

909

910

911

912

913

914

915

916

917

918

919

920

921

922

923

924

925

926

927

928

929

930

931

932

933

934

935

**Table 1.** Sleep parameters evaluated by actigraphy.

|  |  |
|--|--|
| <i>Time in bed</i>                               | The total elapsed time between the 'Lights Out' and 'Get-Up' times (CamNtech Ltd 2016).  |
| <i>Assumed sleep</i>                             | The total elapsed time between the 'Fall Asleep' and 'Wake-Up' times (CamNtech Ltd 2016).  |
| <i>Actual sleep time</i>                         | The total time spent in sleep according to the epoch-by-epoch wake/sleep categorization (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Actual sleep time %</i>                       | Actual sleep time expressed as a percentage of the assumed sleep time (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Actual wake time</i>                          | The total time spent in wake according to the epoch-by-epoch wake/sleep categorisation (CamNtech Ltd 2016).  |
| <i>Actual wake time %</i>                        | Actual wake time expressed as a percentage of the assumed sleep time (CamNtech Ltd 2016).  |
| <i>Sleep efficiency %</i>                        | Actual sleep time expressed as a percentage of the time in bed (CamNtech Ltd 2016).  |
| <i>Sleep onset latency</i>                       | The time between 'Lights Out' and 'Fall Asleep' (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Sleep bouts</i>                               | The number of contiguous sections categorised as sleep in the epoch-by-epoch wake/sleep categorisation. The number of sleep bouts was low if the sleep was of good quality (i.e. long uninterrupted periods) and higher if it was of poor quality (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Wake bouts</i>                                | The number of contiguous sections categorised as wake in the epoch-by-epoch wake/sleep categorisation. Although wake bouts are the converse of sleep bouts, they were not considered to evaluate sleep quality. Actigraphy is better at detecting sleep than at detecting wake during the sleep period (Kushida et al. 2001, Pollak et al. 2001) because it tends to overestimate the number of wake bouts in comparison with PSG (Insana et al. 2010). A typical number of wake bouts for a normal sleeper is around 30 but can vary from 15 to 40 (CamNtech Ltd 2016). |
| <i>Mean sleep bout</i>                           | The average length of each of the sleep bouts (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Mean wake bout</i>                            | The average length of each of the wake bouts (CamNtech Ltd 2016).  |
| <i>Immobile minutes</i>                          | The total time categorised as immobile in the epoch-by-epoch mobile/immobile categorisation (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Immobile time %</i>                           | The immobile time expressed as a percentage of the assumed sleep time (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Mobile minutes</i>                            | The total time categorised as mobile in the epoch-by-epoch mobile/immobile categorisation. The higher this value the more disrupted the sleep (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Mobile time %</i>                             | The mobile time expressed as a percentage of the assumed sleep time (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Immobile bouts</i>                            | The number of contiguous sections categorised as immobile in the epoch-by-epoch mobile/immobile categorisation. This value was low if there had been long periods of uninterrupted sleep. Therefore, it was considered as a measure of sleep quality (CamNtech Ltd 2016).  |
| <i>Mean immobile bout</i>                        | The average length of each of the immobile bouts (CamNtech Ltd 2016).  |
| <i>Immobile bouts <math>\leq</math> 1 minute</i> | The number of immobile bouts which were less than or equal to 1 minute of length (CamNtech Ltd 2016).  |

**Table 1.** Sleep parameters evaluated by actigraphy (*continued*).

|  |  |
|--|--|
| <i>Immobile bouts <math>\leq</math> 1 minute %</i> | The number of immobile bouts less than or equal to 1 minute expressed as a percentage of the total number of immobile bouts (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Total activity score</i>                        | The total of all the activity counts during the assumed sleep period (CamNtech Ltd 2016).  |
| <i>Mean activity per epoch</i>                     | The total activity score divided by the number of epochs in the assumed sleep period. This result would be expected to scale depending on the length of the epoch (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Mean nonzero activity per epoch</i>             | The total activity score divided by the number of epochs with greater than zero activity in the assumed sleep period. This result would be expected to scale depending on the length of the epoch (CamNtech Ltd 2016).   |
| <i>Fragmentation index (%)</i>                     | The sum of the <i>mobile time %</i> and the <i>immobile bouts <math>\leq</math> 1 minute (%)</i> . This is an indication of the degree of fragmentation of the sleep period and it was considered as an indication of sleep quality. A fragmentation index lesser than 20% suggested a high quality of sleep, whereas if this value was higher than 50% indicated a disrupted sleep (CamNtech Ltd 2016). |

Table 2. Clinical characteristics of our patients.

| Patient | Age (years) | Sex | ADHD subtype            | Comorbidity               |
|---------|-------------|-----|-------------------------|---------------------------|
| 1       | 10          | M   | Inattentive             | No                        |
| 2       | 8           | F   | Inattentive             | No                        |
| 3       | 8           | F   | Combined                | Motor Tic Disorder        |
| 4       | 11          | F   | Inattentive             | Fine Motor Skill Disorder |
| 5       | 11          | F   | Inattentive             | No                        |
| 6       | 14          | M   | Inattentive             | No                        |
| 7       | 14          | M   | Inattentive             | Fine Motor Skill Disorder |
| 8       | 10          | M   | Inattentive             | Dyscalculia               |
| 9       | 8           | F   | Combined                | No                        |
| 10      | 15          | M   | Inattentive             | No                        |
| 11      | 8           | M   | Inattentive             | Dyscalculia               |
| 12      | 7           | M   | Combined                | No                        |
| 13      | 12          | M   | Inattentive             | No                        |
| 14      | 8           | M   | Combined                | No                        |
| 15      | 7           | M   | Combined                | No                        |
| 16      | 9           | M   | Combined                | No                        |
| 17      | 9           | M   | Combined                | No                        |
| 18      | 8           | M   | Inattentive             | Dysgraphia                |
| 19      | 9           | F   | Inattentive             | Dyslexia                  |
| 20      | 11          | M   | Combined                | No                        |
| 21      | 9           | F   | Combined                | No                        |
| 22      | 9           | M   | Combined                | No                        |
| 23      | 11          | F   | Combined                | No                        |
| 24      | 8           | M   | Combined                | Fine Motor Skill Disorder |
| 25      | 9           | F   | Inattentive             | Enuresis                  |
| 26      | 10          | M   | Hyperactive/restrictive | No                        |
| 27      | 8           | F   | Inattentive             | Epilepsy                  |

M, Male; F, Female

**Table 3.** Results indicated at the sleep diary (before starting treatment).

| <b>Sleep diary items<br/>(7 day-period)</b> | <b>Patients included in each category<br/>n (%)</b> |
|---|---|
| <i>Mean sleep onset latency</i>             |   |
| ▪ 0 - <15 minutes                           | 21 (77.80 %)  |
| ▪ $\geq 15$ - 30 minutes                    | 6 (22.22 %)   |
| <i>Night awakenings per week</i>            |   |
| ▪ 0   | 19 (70.40 %)  |
| ▪ 1   | 2 (7.41%)   |
| ▪ 2   | 2 (7.41%)   |
| ▪ 3   | 3 (11.11%)  |
| ▪ $\geq 4$                                  | 1 (3.70%)   |
| <i>Mean sleep duration</i>                  |   |
| ▪ $\leq 7$ hours                            | 8 (29.63 %)   |
| ▪ $\geq 7$ - $\leq 8$ hours                 | 13 (48.15 %)  |
| ▪ $\geq 8$ - $\leq 10$ hours                | 6 (22.22 %)   |
| <i>Wake up refreshed</i>                    |   |
| ▪ 0 out of 7 days                           | 1 (3.70 %)  |
| ▪ 3 out of 7 days                           | 2 (7.41 %)  |
| ▪ 4 out of 7 days                           | 11 (40.74 %)  |
| ▪ 5 out of 7 days                           | 5 (18.52 %)   |
| ▪ 7 out of 7 days                           | 8 (29.63 %)   |
| <i>Activity before going to sleep</i>       |   |
| ▪ Watch TV                                  | 18 (66.66 %)  |
| ▪ Play                                      | 4 (14.81%)  |
| ▪ Read                                      | 3 (11.11%)  |
| ▪ Work                                      | 2 (7.41 %)  |

**Table 3.** Results indicated at the sleep diary (before starting treatment) (continued).

| <b>Sleep diary items<br/>(7 day-period)</b> | <b>Patients included in each category<br/>n (%)</b> |
|---|---|
| <i>Caffeinated drink intake</i>             |   |
| ▪ Never                                     | 23 (85.20 %)  |
| ▪ Morning                                   | 2 (7.41 %)  |
| ▪ Evening                                   | 2 (7.41 %)  |
| <i>Sleep disturbances</i>                   |   |
| ▪ No  | 26 (96.30 %)  |
| ▪ Yes (somniloquy)                          | 1 (3.70 %)  |

n, number of patients; %, percentage of patients; TV, television.

**Table 4.** Comparative analysis of sleep parameters (expressed as mean  $\pm$  standard deviation) measured by actigraphy before and after 1 month of treatment with methylphenidate + melatonin.

| Sleep parameters                  | Before treatment<br>Mean $\pm$ SD | After treatment<br>Mean $\pm$ SD | Comparative analysis*<br>(p) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Time in bed (HH:MM)               | 08:54 $\pm$ 00:46                 | 09:07 $\pm$ 00:41                | 0.339                        |
| Assumed sleep (HH:MM)             | 08:45 $\pm$ 00:44                 | 08:57 $\pm$ 00:49                | 0.391                        |
| Actual sleep time (HH:MM)         | 07:43 $\pm$ 00:49                 | 08:05 $\pm$ 00:41                | 0.040                        |
| Actual sleep time (%)             | 86.67 $\pm$ 6.73                  | 89.22 $\pm$ 5.51                 | 0.197                        |
| Actual wake time (HH:MM)          | 01:12 $\pm$ 00:44                 | 01:11 $\pm$ 00:44                | 0.933                        |
| Actual wake time (%)              | 13.2 $\pm$ 6.75                   | 13.10 $\pm$ 6.50                 | 0.957                        |
| Sleep efficiency (%)              | 83.76 $\pm$ 7.13                  | 83.50 $\pm$ 6.24                 | 0.892                        |
| SOL (HH:MM)                       | 00:11 $\pm$ 00:11                 | 00:10 $\pm$ 00:08                | 0.699                        |
| Sleep bouts                       | 36.40 $\pm$ 13.40                 | 37.21 $\pm$ 10.52                | 0.832                        |
| Wake bouts                        | 37.0 $\pm$ 13.60                  | 37.66 $\pm$ 10.70                | 0.838                        |
| Mean sleep bout (HH:MM:SS)        | 00:16:04 $\pm$ 00:13:50           | 00:13:26 $\pm$ 00:03:37          | 0.425                        |
| Mean wake bout (HH:MM:SS)         | 00:02:06 $\pm$ 00:01:35           | 00:02:05 $\pm$ 00:01:42          | 0.976                        |
| Immobile minutes                  | 473 $\pm$ 46.05                   | 470.40 $\pm$ 52.23               | 0.871                        |
| Immobile time (%)                 | 90.0 $\pm$ 6.0                    | 89.40 $\pm$ 6.0                  | 0.659                        |
| Mobile minutes                    | 52.44 $\pm$ 32.45                 | 55.26 $\pm$ 31.57                | 0.781                        |
| Mobile time (%)                   | 9.72 $\pm$ 6.0                    | 10.54 $\pm$ 6.13                 | 0.664                        |
| Immobile bouts                    | 53.0 $\pm$ 19.0                   | 55.0 $\pm$ 14.0                  | 0.695                        |
| Mean immobile bout (HH:MM:SS)     | 00:12:34 $\pm$ 00:13:19           | 00:10:47 $\pm$ 00:02:38          | 0.375                        |
| Immobile bouts $\leq$ 1minute     | 12.10 $\pm$ 6.0                   | 12.73 $\pm$ 5.0                  | 0.713                        |
| Immobile bouts $\leq$ 1minute (%) | 20.44 $\pm$ 7.80                  | 21.67 $\pm$ 6.50                 | 0.589                        |



**Table 4.** Comparative analysis of sleep parameters (expressed as mean  $\pm$  standard deviation) measured by actigraphy before and after 1 month of treatment with methylphenidate + melatonin (continued).

| Sleep parameters                | Before treatment<br>Mean $\pm$ SD | After treatment<br>Mean $\pm$ SD | Comparative analysis*<br>(p) |
|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Total activity score            | 11 019.03 $\pm$ 15 841.41         | 12 273.35 $\pm$ 16 889.38        | 0.807                        |
| Mean activity per epoch         | 10.20 $\pm$ 14.71                 | 11.43 $\pm$ 16.04                | 0.796                        |
| Mean nonzero activity per epoch | 80.40 $\pm$ 41.24                 | 83.0 $\pm$ 46.40                 | 0.856                        |
| Fragmentation index (%)         | 30.20 $\pm$ 13.26                 | 31.32 $\pm$ 11.40                | 0.772                        |

\*Two-tailed Student-t test for paired samples was applied to compare means of actigraphic data.

SD, standard deviation; HH:MM, hours : minutes; %, percentage; HH:MM:SS, hours : minutes : seconds.

**Table 5.** Pearson correlations and partial correlations between sleep variables measured by sleep diary and actigraphy.

| Sleep variables                           | Sleep diary<br>mean $\pm$ SD | Actigraphy<br>mean $\pm$ SD | Correlation coefficient<br>(r) <sup>a</sup>  |
|---|------------------------------|-----------------------------|--|
| <i>Sleep onset latency<br/>(minutes)</i>  | 11.26 $\pm$ 6.10             | 11.0 $\pm$ 11.0             | <b>0.623<sup>+</sup> / 0.630<sup>+</sup></b> |
| <i>Total sleep duration<br/>(minutes)</i> | 482.22 $\pm$ 56.38           | 525.0 $\pm$ 44.0            | 0.250 / 0.176                                |
| <i>Night awakenings</i>                   | 0.81 $\pm$ 1.62              | 37.0 $\pm$ 13.60            | 0.149 / 0.219                                |

<sup>a</sup>Bivariate correlations (Pearson) appear on the left side of the forward slash and partial correlations appear on the right side. Partial correlations are covaried for sex, age, subtype of ADHD and comorbidities.

\* $p < .001$

SD, standard deviation.

Table 6. Mean, range and limits of agreement (diary minus actigraphy).

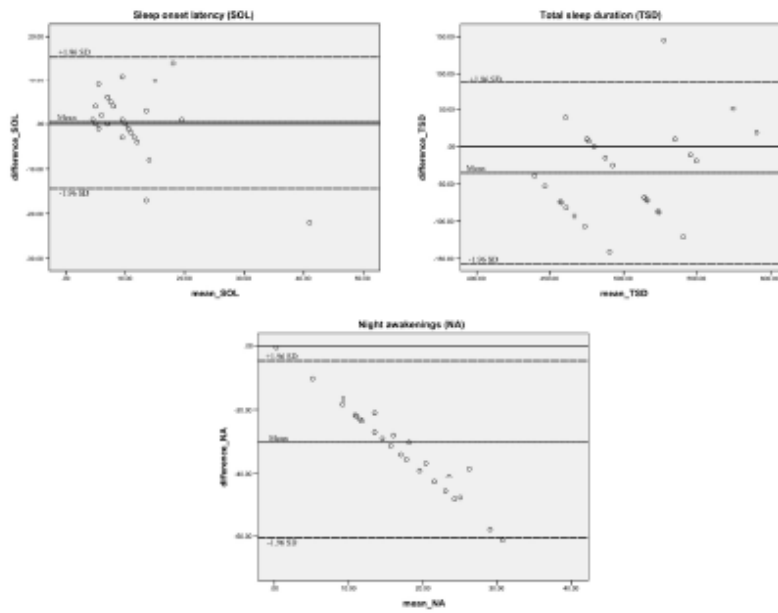
| Sleep variables      | Mean difference (95% CI)     | <i>p</i> value (reference value = 0) <sup>a</sup> | SD of the difference | Limits of agreement <sup>b</sup> | Range <sup>c</sup> |
|----------------------|------------------------------|---|----------------------|----------------------------------|--------------------|
| <i>SOL</i> (minutes) | 0.48<br>(-2.52 to 3.50)      | 0.744   | ± 7.58               | -14.38<br>to 15.34               | ± 14,86            |
| <i>TSD</i> (minutes) | -35.18<br>(-59.80 to -10.56) | 0.007   | ± 62.23              | -157.16<br>to 86.80              | ± 122              |
| <i>NA</i>            | -32.60<br>(-38.24 to 27.0)   | 0.000   | ± 14.26              | -60.55<br>to -4.65               | ± 28               |

<sup>a</sup>One sample Student-t test was applied to investigate if the mean difference (bias) was significantly different from zero.

<sup>b</sup>Limits of agreement were calculated as the mean (bias) ± 1.96 standard deviation.

<sup>c</sup>Range = standard deviation x 1.96

*SOL*, sleep onset latency; *TSD*, total sleep duration; *NA*, night awakenings; *CI*, confidence interval of the difference; *SD*, standard deviation.



**Figure 1.** Bland & Altman plots to assess the limits of agreement between sleep diary and actigraphy according to sleep onset latency, total sleep duration and night awakenings.

175x132mm (300 x 300 DPI)

**Figure Legends**

**Figure 1.** Bland & Altman plots to assess the limits of agreement between sleep diary and actigraphy according to sleep onset latency, total sleep duration and night awakenings.





