

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

Miriam Sanabra, Tary Gómez, José A. Alda-Díez

Unidad de TDAH; Hospital Universitari Sant Joan de Déu; Esplugues de Llobregat, Barcelona (M. Sanabra, J.A. Alda-Díez). Universitat Ramon Llull; Barcelona, España (M. Sanabra, T. Gómez).

## Correspondencia:

Dr. José Ángel Alda Díez. Unidad de TDAH. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona).

## E-mail:

jalda@sjdhospitalbarcelona.org

## Financiación:

Trabajo financiado por la beca PI11/2009 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, España. M.S. recibió ayudas predoctorales de Fundació Banc Sabadell, España.

## Agradecimientos:

Al Dr. Serrano y al Dr. Sans, por la ayuda en la recolección de material, y a la Dra. Cambras, por la ayuda en los análisis.

## Aceptado tras revisión externa:

27.07.20.

## Cómo citar este artículo:

Sanabra M, Gómez T, Alda-Díez JA. Efectos del tratamiento farmacológico estimulante sobre los patrones de actividad circadiana en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Rev Neurol 2020; 71: 438-46. doi: 10.33588/rn.7112.2020351.

© 2020 Revista de Neurología

**Introducción.** El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos mentales más comunes en la infancia. Los síntomas nucleares del TDAH se tratan con estimulantes como el metilfenidato; aun así, existe mucha controversia respecto a sus efectos secundarios.

**Objetivos.** Analizar los patrones de actividad en niños con TDAH durante un período de 24 horas durante siete días, antes y después de tomar tratamiento farmacológico estimulante (metilfenidato), y observar si existen diferencias entre las diferentes presentaciones del trastorno (subtipo inatento y combinado).

**Pacientes y métodos.** Un total de 30 niños y adolescentes (recién diagnosticados de TDAH según los criterios diagnósticos del DSM-IV) fueron evaluados a través de un actígrafo, un instrumento que permite monitorizar los movimientos corporales analizando los patrones de movimiento y las diferencias entre sueño y vigilia.

**Resultados.** Existen diferencias significativas antes y después de realizar el tratamiento, con niveles de actividad más altos en los pacientes con TDAH antes de empezar el tratamiento y un decrecimiento de esta actividad tras el tratamiento farmacológico. También existen diferencias entre los subtipos inatento y combinado, y el último grupo muestra un nivel de actividad mayor.

**Conclusiones.** El nivel de activación que presentan los sujetos con TDAH es mayor antes de tomar tratamiento, e influye en los patrones circadianos, el sueño y la calidad de vida. El tratamiento farmacológico ayuda a disminuir el nivel de activación.

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

## Introducción

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

El TDAH es uno de los trastornos más comunes en la infancia, con una prevalencia mundial del 7,2% [2], y presenta una importante comorbilidad con diferentes trastornos psiquiátricos que empeoran su curso clínico, su evolución y el pronóstico de ambos trastornos [3], por lo que es imprescindible realizar un tratamiento adecuado.

El tratamiento más recomendado es una terapia multimodal, que comprende tratamiento psicopedagógico, psicológico y farmacológico [3]. Este último

incluye medicación estimulante, como el metilfenidato y la lisdexanfetamina, y no estimulante, como la atomoxetina y la guanfacina [4]. La medicación estimulante es el tratamiento de primera línea más común para el TDAH [5], y muestra una mejoría de los síntomas nucleares del TDAH [6]. Aun así, actualmente, se ha cuestionado la eficacia de estos tratamientos porque podrían no abordar las necesidades de muchos niños con TDAH [7], causando reacciones adversas, como problemas del sueño o disminución del apetito.

El impacto del tratamiento farmacológico estimulante sobre el sueño es muy controvertido, ya que nos encontramos con niños con TDAH con problemas de sueño, algunos de los cuales están con tratamiento estimulante, pero otros no. Estos problemas de sueño también podrían relacionarse con trastornos circadianos, muy comunes en numerosas patologías psiquiátricas [8], lo que sugiere que los trastornos cronobiológicos también pueden contribuir

a la fisiopatología y la discapacidad asociadas con el TDAH [9,10].

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

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

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

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

Los actígrafos son dispositivos que se utilizan para estudiar los patrones de sueño/vigilia y que registran continuamente la actividad física, su intensidad y duración, la luz y la temperatura durante 24 horas al día, durante días o semanas, y pueden des-

cribir el ritmo de actividad de 24 horas y resaltar la presencia de posibles alteraciones en el sueño [20], detectando y almacenando estos datos de actividad para su posterior análisis [21]. Es una buena opción para estudiar los cambios en el sueño en niños, porque es una técnica no invasiva y permite recoger información en un ambiente natural [19].

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

## Pacientes y métodos

### Participantes

La muestra estuvo compuesta inicialmente por 66 niños y adolescentes recientemente diagnosticados de TDAH sin tratamiento previo de acuerdo con el DSM-IV. Los pacientes fueron reclutados en la unidad de TDAH del departamento de salud mental de niños y adolescentes del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona). La edad mínima de los participantes fue de 6 años, y la máxima, de 16. Los criterios de inclusión fueron: cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV para el TDAH, una puntuación en la *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV* (ADHD-RS IV, versión padres) mayor de 1,5 desviaciones estándares, según la edad normativa para el subtipo de diagnóstico [22], y no haber tomado tratamiento farmacológico previo a la entrada en el estudio. La presencia de TDAH y comorbilidades se confirmó aplicando la entrevista semiestructurada Kiddie para trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar-presente y vida útil (K-SADS-PL) [23]. Los criterios de exclusión fueron tener un cociente intelectual menor de 70 en la escala de inteligencia de Wechsler para niños-IV (WISC-IV) [24], psicosis o trastornos generalizados del desarrollo.

### Instrumentos

El diagnóstico de TDAH o de posibles comorbilidades fue determinado por clínicos experimentados a través de una entrevista clínica y el K-SADS-PL. El

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

MESOR	Valor medio del ritmo de actividad motora ajustado a una función coseno
F	Acrofase, tiempo del valor máximo de la curva ajustada del coseno en relación con las 00:00 h
Amplitud	Diferencia entre el valor máximo (o mínimo) del coseno y el MESOR
00:00-07:00, 08:00-13:00, 13:00-17:00, 18:00-23:00	Media de las medidas de la actividad motora realizadas en intervalos de un minuto durante los siguientes periodos: 00:00-07:00, 08:00-13:00, 13:00-17:00 y 18:00-23:00 h, respectivamente
Variabilidad intradiaria	Cuantifica la fragmentación de los periodos de descanso y actividad; una alta variabilidad intradiaria indica transiciones múltiples entre periodos de descanso y actividad, sus valores oscilan entre 0 (cuando la onda era perfectamente sinusoidal) y 2 (ruido gaussiano)

K-SADS-PL [23] es una entrevista de diagnóstico semiestructurada diseñada para evaluar episodios de psicopatología presentes y pasados en niños y adolescentes según los criterios del DSM-IV. Se usó la WISC-IV [24] para determinar el cociente intelectual; y la ADHD RS-IV en castellano [22] y la escala de evaluación de Conners revisada [25] para evaluar los síntomas del TDAH. Estas dos últimas escalas se entregaron a padres y a profesores. Además, completaron una serie de cuestionarios para proporcionar información adicional: la *Child Behavior Checklist* [26], lista de verificación del comportamiento infantil y el funcionamiento conductural y emocional del niño en sujetos de 6 a 18 años; la escala de alteraciones del sueño en la infancia [27] para evaluar los trastornos del sueño junto con un diario del sueño (desarrollado por profesionales clínicos del hospital) para registrar cualquier anormalidad en la rutina diaria del sueño; y una entrevista sociodemográfica.

### Evaluación de los parámetros de actividad motora

Se utilizó el actígrafo ActiSleep (ActiGraph, Pensacola, FL, Estados Unidos), un instrumento validado que permite monitorizar los movimientos corporales analizando los patrones de movimiento y las diferencias entre sueño y vigilia. Los sujetos lo llevaron en la muñeca no dominante 24 horas, durante siete días consecutivos, y solo se podía retirar el actígrafo para la ducha o el baño.

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

- *Análisis de la forma de onda.* Se utiliza especialmente en series uniformemente muestreadas con

un número bastante elevado de ciclos completos: 10 o más; es decir, se forma una onda con un promedio de tiempo determinado. En nuestro caso, se determinó el perfil diario, de 24 horas para cada uno de los sujetos del estudio. La observación y el análisis de la onda promedio permiten determinar algunas de las características importantes del ritmo, como la duración de las fases alfa (actividad) y rho (reposo).

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

En la tabla I se muestran las variables circadianas calculadas que se han utilizado para el estudio. Dichas variables se obtuvieron utilizando el paquete integrado ‘Temps’ para el análisis de series temporales.

### Procedimiento

El presente estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital de Sant Joan de Déu. Los participantes debían cumplir con los criterios de inclusión/exclusión, y los padres/tutores debían firmar un consentimiento informado para participar. Se obtuvieron datos demográficos y clínicos de ambos sujetos y padres.

De los 66 sujetos reclutados de la muestra inicial, sólo 30 accedieron a realizar un retest tres meses después, tras haberles administrado un tratamiento farmacológico estimulante. Por lo tanto, toda la evaluación, desde la primera hasta la última visita, duró aproximadamente cuatro meses, y se trata de un estudio longitudinal (Fig. 1).

Los participantes siguieron el tratamiento habitual recomendado para el TDAH recetado por los psiquiatras de Sant Joan de Déu de acuerdo con las recomendaciones de la *Guía práctica clínica sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes*, con una dosis media diaria de 0,58 mg/kg de metilfenidato. Los pacientes que no realizaron tratamiento farmacológico o que lo empezaron con otro tipo de fármacos, por ejemplo, atomoxetina, fueron excluidos del estudio. También se solicitó a los pacientes el control del peso y la al-

**Tabla II.** Características generales de 60 sujetos con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

Edad (años) <sup>a</sup>	9,32 ± 2,82
Sexo masculino	56,7% (n = 34)
Peso (kg) <sup>a</sup>	38,14 ± 16,20
Altura (cm) <sup>a</sup>	136,49 ± 16,79
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	19,46 ± 4,30
Índice de masa corporal (z-score) <sup>a</sup>	0,69 ± 1,09
Cociente intelectual <sup>a</sup>	95,67 ± 18,23
TDAH inatento	36,7% (n = 22)
TDAH combinado	55% (n = 33)
TDAH hiperactivo	8,3% (n = 5)
Trastornos afectivos	3,3% (n = 2)
Ansiedad	31,7% (n = 19)
Trastornos de conducta	3,3% (n = 2)
Trastornos alimentarios	1,7% (n = 1)

<sup>a</sup> Media ± desviación estándar.

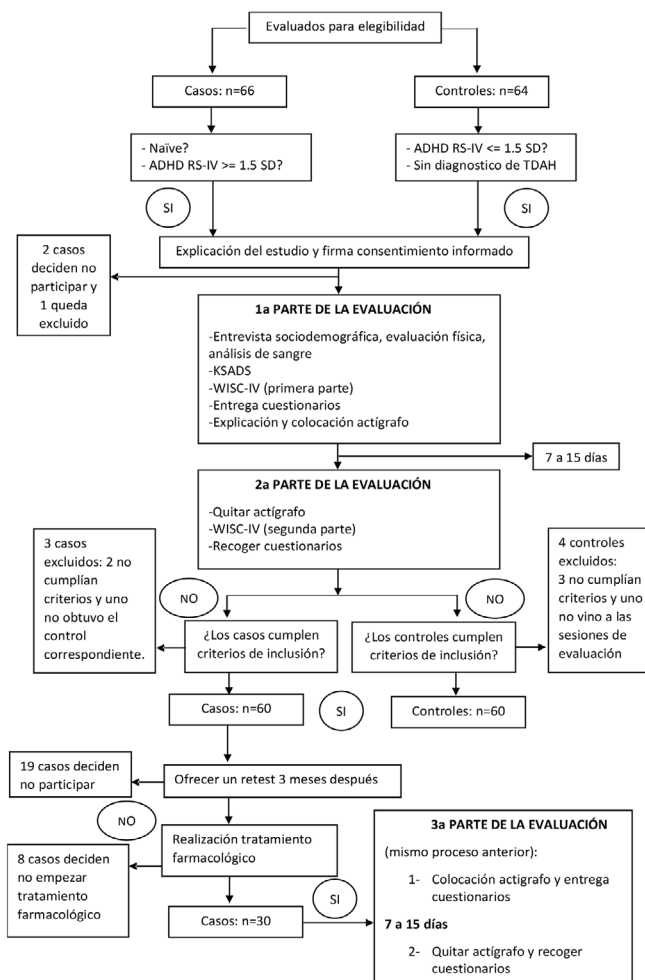
tura, los signos vitales y un registro de efectos secundarios.

### Análisis estadístico

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

Se realizaron los análisis con el programa estadístico SPSS v. 24.0, con un nivel de significación de *p* < 0.05.

**Figura 1.** Diagrama de flujo del participante.

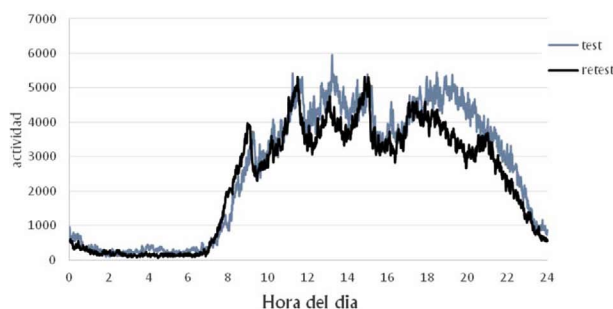


## Resultados

### Características

La muestra incluyó un grupo con TDAH compuesto por 60 niños y adolescentes predominantemente varones (56,7%) con una edad media de 9,36 ± 2,89 años, recientemente diagnosticados de TDAH (*naïve*). A través del K-SADS-PL, se confirmó el diagnóstico de todos los participantes del grupo de TDAH y la presencia de comorbilidades, como trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, trastornos alimentarios o trastornos del comportamiento. Se muestran las características demográficas del grupo en la tabla II. Todos los pacientes recibieron una dosis media diaria de 0,58 mg/kg de metilfenidato (un 80%

**Figura 2.** Perfil diario (24 horas) de actividad en un grupo con trastorno por déficit de atención/hiperactividad antes y después de tomar tratamiento farmacológico estimulante ( $p < 0,05$ ).



**Tabla III.** Parámetros de actividad motora del grupo con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) antes y después de tomar un tratamiento farmacológico estimulante.

	TDAH basal (n = 30)	TDAH postratamiento (n = 30)	p
MESOR	2.702,76 ± 427,20	2.272,89 ± 636,14	0,001 <sup>a</sup>
Acrofase	15:55 ( $F_{(79, 79)}$ )	15:26 ( $F_{(43, 44)}$ )	0,148
Amplitud	2.663,41 ± 660,83	2166,04 ± 783,90	0,001 <sup>a</sup>
Variabilidad intradiaria	0,37 ± 0,06	0,41 ± 0,07	0,011 <sup>a</sup>
00:00-07:00 h	309,20 ± 427,11	205,59 ± 126,73	0,183
08:00-13:00 h	3.895,58 ± 1.022,23	3.456,14 ± 1.226,74	0,007 <sup>a</sup>
13:00-17:00 h	4.550,31 ± 1.156,91	3.854,36 ± 1.276,83	0,001 <sup>a</sup>
18:00-23:00 h	3.781,99 ± 951,52	2.978,72 ± 937,21	0,001 <sup>a</sup>

Los datos se muestran como media ± desviación estándar, a excepción de la acrofase, expresada a través de horas. MESOR: valor medio del ritmo de actividad motora ajustado a una función coseno. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ .

metilfenidato de liberación prolongada y un 20% de liberación modificada).

### Parámetros de actividad del grupo con TDAH basal y retest

De la muestra inicial del grupo de casos ( $n = 60$ ), 30 sujetos iniciaron tratamiento farmacológico estimulante (metilfenidato) con una dosis media diaria de 0,58 mg/kg. Tres meses después de estar en tratamiento, se ofreció un retest a este grupo de pacientes para observar las diferencias entre la evaluación basal y tres meses después de estar bajo tratamiento farmacológico estimulante (Fig. 2).

Al comparar este grupo de pacientes en la evaluación basal y después del tratamiento, se observan diferencias significativas en diversas áreas (Tabla III). Encontramos que los sujetos presentan mayor actividad (MESOR) antes de realizar el tratamiento farmacológico estimulante: TDAH basal, 2.702,76 ± 427,20, frente a TDAH postratamiento, 2.272,89 ± 636,14 ( $p = 0,001$ ) (Fig. 2), y que los tramos horarios con mayores diferencias de actividad comprenden las 08:00-13:00 h ( $p = 0,007$ ), las 13:00-17:00 h ( $p = 0,001$ ) y las 18:00-23:00 h ( $p = 0,001$ ); el tramo de 00:00-07:00 h es el único donde no existen diferencias.

Podemos observar que, aunque existan diferencias en cuanto a la media de actividad (MESOR), el pico de máxima actividad (acrofase) es parecido antes y después de tomar tratamiento, sin existir diferencias significativas: TDAH basal, 15:55 ( $F_{(79, 79)}$ ), frente a TDAH postratamiento, 15:26 ( $F_{(43, 44)}$ ) ( $p = 0,148$ ); y que existe mayor variabilidad intradiaria después de haber tomado tratamiento, donde se obtienen diferencias significativas: TDAH basal, 0,37 ± 0,06, frente a TDAH postratamiento, 0,41 ± 0,07 ( $p = 0,011$ ). La variabilidad intradiaria cuantifica la fragmentación de los períodos de descanso y actividad; un aumento de la variabilidad en este caso después de haber tomado tratamiento estimulante indica transiciones múltiples entre períodos de descanso y actividad y, por lo tanto, un sueño más fragmentado y menos estable.

En conclusión, encontramos una bajada de actividad durante todo el día tras el tratamiento farmacológico con estimulantes, lo que sugiere más estabilidad rítmica, pero un sueño más fragmentado.

### Diferencias entre subtipos de TDAH (combinado e inatento) en parámetros de actividad

De los 30 sujetos con TDAH que tomaron tratamiento estimulante y accedieron a realizar el retest, 18 tenían diagnóstico de TDAH combinado y 12 de TDAH inatento; por lo tanto, se realizó un análisis con los dos grupos comparando antes y después de realizar el tratamiento para ver si existían diferencias entre ellos. Se observaron diferencias significativas antes de haber tomado el tratamiento en cuanto a la media de actividad (MESOR): grupo combinado, 2.842,12 ± 401,55, frente a grupo inatento, 2.479,96 ± 434,46, donde el grupo combinado mostró más actividad ( $p = 0,026$ ). Aun así, después de tomar tratamiento farmacológico, vemos que la media de actividad baja, sobre todo en el grupo combinado, donde llega a estabilizarse, sin existir diferencias significativas entre grupos: grupo combinado, 2.425,13 ±

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

	Basal			Postratamiento		
	Inatento (n = 12)	Combinado (n = 18)	p	Inatento (n = 12)	Combinado (n = 18)	p
MESOR	2.479,96 ± 434,46	2.842,12 ± 401,55	0,026 <sup>a</sup>	1.978,83 ± 553,29	2.425,13 ± 675,12	0,068
Acrofase	15:80 (F <sub>(43, 18)</sub> )	15:45 (F <sub>(103, 15)</sub> )	0,521	15:52 (F <sub>(50, 25)</sub> )	15:11 (F <sub>(40, 93)</sub> )	0,159
Amplitud	2.400,09 ± 657,60	2.803,50 ± 683,73	0,119	1.792,56 ± 751,47	2.299 ± 783,63	0,089
Variabilidad intradiaria	0,38 ± 0,05	0,37 ± 0,07	0,509	0,43 ± 0,09	0,41 ± 0,06	0,547
00:00-07:00 h	244,16 ± 122,26	381,47 ± 575,33	0,425	249,28 ± 174,73	195,49 ± 85,79	0,270
08:00-13:00 h	3.422,74 ± 843,29	4.129,75 ± 1.074,03	0,066	2.812,47 ± 1.047,98	3.811,66 ± 1.227,52	0,028 <sup>a</sup>
13:00-17:00 h	4.224,31 ± 1.177,77	4.723,87 ± 1.231,61	0,278	3.392,84 ± 1.266,94	3.999,22 ± 1.340,69	0,225
18:00-23:00 h	3.579,08 ± 802,27	3.908,09 ± 1.065,77	0,371	2.577,13 ± 756,23	3.202,88 ± 1.022,20	0,081

Los datos se muestran como media ± desviación estándar, a excepción de acrofase, expresada a través de horas. MESOR: valor medio del ritmo de actividad motora ajustado a una función coseno. <sup>a</sup> p < 0,05.

675,12, frente a grupo inatento, 1.978,83 ± 553,29 (p = 0,068). En cuanto a los tramos de horas, no existen diferencias y la actividad es similar entre los dos grupos antes de tomar medicación; en cambio, después de recibir un tratamiento farmacológico, sí existen diferencias significativas entre las 08:00 y las 13:00 h, mostrando más actividad el grupo combinado durante la primera hora del día (p = 0,028) (Tabla IV).

## Discusión

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

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

El único tramo horario donde no se han encontrado diferencias significativas es el de las 00:00-07:00 h, ya que los posibles efectos de la medicación estimulante quedan reducidos durante la tarde-noche [29]. El hecho de que durante la noche queden reducidos los efectos de la medicación estimulante podría conducir a una mayor actividad nocturna y, por lo tanto, a una privación del sueño, afectando al estado general de salud y produciendo deficiencias cognitivas, fatiga en el aprendizaje, y en la capacidad de atención y memoria a largo plazo [30].

En cuanto al pico de máxima actividad (acrofase), no se observan cambios significativos, a diferencia del estudio de Ironside et al [19], donde el pico de máxima actividad se retrasó en pacientes que habían tomado tratamiento estimulante. Estos cambios en el ritmo circadiano (retraso de la acrofase) podrían explicar los síntomas de insomnio inicial que experimentan algunos niños que reciben tratamiento farmacológico [31,32], lo que da lugar a una duración del sueño más corta [19]. En cambio, en este estudio no se han encontrado alteraciones en la acrofase y tampoco una reducción del sueño. Estos hallazgos son significativos, ya que en ambos estudios los sujetos estuvieron bajo tratamiento estimulante. Estas diferencias observadas entre resultados son posiblemente consecuencia de las diferencias en la administración y la vida media de los fármacos. Mientras que en el estudio de Ironside et al [19] se utilizó metilfenidato de liberación inme-

diata y a las 16:00 h se administraba la última dosis del día, en nuestro estudio se administró metilfenidato de liberación modificada o prolongada, con una única dosis diaria a primera hora de la mañana. La forma de administración y los efectos de la medicación, por lo tanto, difieren en cuanto a sus efectos. Se observó que los sujetos que habían tomado metilfenidato de liberación inmediata con una última dosis durante la tarde habían experimentado insomnio inicial, posiblemente porque la medicación no se había metabolizado. En cambio, en nuestro estudio se administró metilfenidato de liberación modificada o prolongada con únicamente una dosis diaria a primera hora de la mañana, y desapareció este insomnio inicial. Estos resultados sugieren una posible solución al insomnio inicial que padecen muchos pacientes bajo tratamiento estimulante, administrando una sola dosis diaria durante la mañana de metilfenidato de liberación modificada o prolongada. Aun así, aunque no se observó insomnio inicial, sí que se apreció un sueño más fragmentado y menos estable, lo que puede ser un efecto rebote de la medicación. Como se ha observado en otros estudios, la posibilidad de rebote de la medicación aumentaba, provocando menos estabilidad durante el sueño, si sólo se administraba una dosis del fármaco durante la mañana [33].

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

En cuanto a las horas del día, el único tramo donde se han encontrado diferencias significativas es el de las 08:00-13:00 h (primera hora del día) tras realizar tratamiento farmacológico, cuando los pacientes con TDAH combinado muestran un nivel de actividad superior. Estos resultados son parecidos a otros estudios, donde pacientes con TDAH inatento mostraban síntomas de hipersomnia primaria, es decir, mayor somnolencia diurna y menor actividad, a diferencia de los pacientes con TDAH combinado [34]. Dickerson et al [35] sugieren que analizar el sueño podría ser una dimensión adicional y poten-

cialmente importante que diferencie los subtipos de TDAH combinado e inatento, ya que éstos son diferentes no sólo en cuanto a la sintomatología, sino también en cuanto al sueño.

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

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

En conclusión, en este estudio hemos podido observar que los patrones de actividad circadiana de sujetos con TDAH se ven alterados después de realizar un tratamiento farmacológico estimulante (metilfenidato) durante tres meses; existe un decrecimiento de la actividad en general, lo que sugiere un posible impacto en la actividad circadiana de estos sujetos. En cuanto al sueño, hemos podido observar que no existe una alteración cualitativa después de tomar tratamiento estimulante, pero que el sueño es más fragmentado y menos estable posiblemente debido al efecto rebote de la medicación. Además, este nivel de activación que presentan los sujetos con TDAH antes de tomar tratamiento podría influir en los patrones circadianos, en el sueño y en el día a día, exacerbando los síntomas nucleares del TDAH, lo que afecta a su calidad de vida y contribuye a desarrollar comorbilidades [37]. Estos hallazgos podrían permitir utilizar los patrones circadianos como una herramienta clínica para ayudar en el diagnóstico de TDAH o para explorar futuras líneas de investigación como tratamiento del TDAH

[9], teniendo en cuenta que el 50-80% de los niños y adolescentes con TDAH presentan problemas de sueño [38].

**Bibliografía**

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-V). Washington DC: APA; 2013.
2. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder : a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 135: e994-1001.
3. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre las intervenciones terapéuticas en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad/Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2017.
4. Vázquez-Justo E, Piñón A. TDAH y trastornos asociados. Maribor, Slovenia: Institute for Local Self-Government and Public Procurement; 2017. URL: <https://doi.org/10.4335/978-961-6842-80-8.1>. [10.01.2020].
5. Steingard R, Taskiran S, Connor DF, Markowitz JS, Stein MA. New formulations of stimulants : an update for clinicians. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019; 29: 324-39.
6. Robb AS, Findling RL, Childress AC, Berry SA, Belden HW, Wigal SB. Efficacy, safety, and tolerability of a novel methylphenidate extended-release oral suspension (MEROS) in ADHD. *J Atten Disord* 2017; 21: 1180-91.
7. Catalá-López F, Hutton B. Comment digital health interventions for children with ADHD. *Lancet Digit Health* 2020; 7500: 1-2.
8. Baird AL, Coogan AN, Kaufling J, Barrot M, Thome J. Daily methylphenidate and atomoxetine treatment impacts on clock gene protein expression in the mouse brain. *Brain Res* 2013; 1513: 61-71.
9. Coogan AN, McGowan NM. A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2017; 9: 129-47.
10. Algahim MF, Yang PB, Wilcox VT, Burau KD, Swann AC, Dafny N. Prolonged methylphenidate treatment alters the behavioral diurnal activity pattern of adult male Sprague-Dawley rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 92: 93-9.
11. Van der Heijden K, Stoffels R, Pompa A, Swaab H. Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 27: 99-111.
12. Glazer K, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26: 139-54.
13. Coogan A, Schenk M, Palm D, Uzoni A, Grube J, Tsang A, et al. Impact of adult attention deficit hyperactivity disorder and medication status on sleep/wake behavior and molecular circadian rhythms. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44: 1198-206.
14. Dafna W, Santisteban JA, Gruber R. Sleep disorders in patients with ADHD : impact and management challenges. *Nat Sci Sleep* 2018; 10: 453-80.
15. Fargason RE, Fobian AD, Hablitz LM, Jodi R, White BA, Cropsey KL, et al. Correcting delayed circadian phase with bright light therapy predicts improvement in ADHD symptoms: a pilot study. *Psychiatry Res* 2017; 91: 105-10.
16. Kidwell KM, Van Dyk TR, Lundahl A, Nelson TD. Stimulant medications and sleep for youth with ADHD: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 136: 1144-53.
17. Antle MC, Van Diepen HC, Deboer T, Pedram P, Rodrigues R, Meijer JH. Methylphenidate modifies the motion of the circadian clock. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2446-55.
18. Korman M, Palm D, Uzoni A, Faltraco F, Tucha O, Thome J, et al. ADHD 24/7: circadian clock genes, chronotherapy and sleep/wake cycle insufficiencies in ADHD. *World J Biol Psychiatry* 2018; 21: 156-71.
19. Ironside S, Davidson F, Corkum P. Circadian motor activity affected by stimulant medication in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res* 2010; 19: 546-51.
20. Tonetti L, Conca A, Giupponi G, Natale V. Circadian pattern of motor activity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Chronobiol Int* 2017; 34: 802-7.
21. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Am Acad Sleep Med Rev Pap* 2003; 26: 342-92.
22. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD Rating Scale-IV: checklists, norms, and clinical interpretation. New York: Guilford Press; 1998.
23. Soutullo C. Traducción al español de la entrevista diagnóstica Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia. Present & Lifetime Version (K-SADS-PL, 1996). file:///C:/Users/edi00/AppData/Local/Temp/KSADSEsp.pdf. [12.02.2020].
24. Wechsler D. WISC-IV: escala de inteligencia de Wechsler para niños-IV. 2 ed. Madrid: TEA Ediciones; 2007.
25. Conners C, Sitarenios G, Parker J, Epstein J. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998; 26: 257-68.
26. Achenbach TM, Rescorla L. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington, VT: University of Vermont; 2001.
27. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC): construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res* 1996; 5: 251-61.
28. Melegari MG, Sette S, Vittori E, Mallia L, Devoto A, Lucidi F, et al. Relations between sleep and temperament in preschool children With ADHD. *J Atten Disord* 2018; 24: 535-44.
29. Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 379-402.
30. Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, Tordjman S. Clock genes and altered sleep-wake rhythms: their role in the development of psychiatric disorders. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1-22.
31. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T. Actigraphy and parental ratings of sleep in children with ADHD. *Pediatr Sleep* 2001; 24: 303.
32. Schwartz G, Ben Amor L, Grizenko N, Lageix P, Baron C, Boivin DB, et al. Actigraphic monitoring during sleep of children with ADHD on methylphenidate and placebo. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1276-82.
33. Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK, Van Someren EJW. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep* 2007; 30: 433-42.
34. Coogan AN, Baird AL, Popa-Wagner A. Circadian rhythms and attention deficit hyperactivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 67: 74-81.
35. Mayes S, Calhoun S, Bixler E, Vgontzas A, Mahr F, Hillwig-Garcia J, et al. ADHD subtypes and comorbid anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder: differences in sleep problems. *J Pediatr Psychol* 2009; 34: 328-37.
36. Bijlenga D, Van Someren E, Gruber R, Bron T, Kruithof F, Spanbroek E, et al. Body temperature, activity and melatonin profiles in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep : a case-control study. *Eur Sleep Res Soc* 2013; 22: 607-16.
37. Chamorro M, Lara JP, Insa I, Espadas M, Alda-Diez JA. Evaluación y tratamiento de los problemas de sueño en niños diagnosticados de trastorno por déficit de atención/ hiperactividad: actualización de la evidencia. *Rev Neurol* 2017; 64: 413-21.
38. Cortese S, Faraone SV, 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: 894-908.



## The effects of pharmacological treatment with stimulants on circadian activity patterns in children with attention deficit hyperactivity disorder

**Introduction.** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common mental disorders in childhood. The nuclear symptoms of ADHD are treated with stimulant medication such as methylphenidate; however, there's a lot of controversy regarding its side effects.

**Aims.** To analyse the activity patterns in children with ADHD during a period of 24 hours for seven days, before and after taking pharmacological treatment with stimulants (methylphenidate) and observe the differences between the different presentations of ADHD (inattentive and combined subtype).

**Patients and methods.** A total of 30 children and adolescents (newly diagnosed with ADHD according to DSM-IV). Analyses were carried out through actigraphy, an instrument that allows us to monitor body movements by analysing movement patterns and differences between sleep and wakefulness.

**Results.** There were significant differences before and after treatment showing higher activity levels in patients with ADHD before treatment, and a decrease in this situation after taking pharmacological treatment. There are also differences between inattentive and combined subtype, showing the last group, higher activity levels.

**Conclusions.** The level of activation presented by ADHD subjects is higher before taking stimulant treatment, influencing circadian patterns, sleep and quality of life. Pharmacological treatments help to decrease the level of activation.

**Key words.** Actigraphy. Activity. ADHD. Children. Methylphenidate. Stimulant treatment.