

Xavier Estrada-Prat<sup>1,2</sup>  
 Ion Álvarez-Guerrico<sup>3</sup>  
 María J. Bleda-Hernández<sup>4</sup>  
 Ester Camprodon-Rosanas<sup>1</sup>  
 Santiago Batlle-Vila<sup>1</sup>  
 Elena Pujals-Altes<sup>4</sup>  
 María T. Nascimento-Osorio<sup>1</sup>  
 Luís M. Martín-López<sup>5</sup>  
 Enric Álvarez-Martínez<sup>6</sup>  
 Víctor Pérez-Solá<sup>7</sup>  
 Soledad Romero-Cela<sup>8</sup>

# Estudio del sueño en niños con Trastorno de Disregulación Disruptivo del Estado de Ánimo y Bipolares

<sup>1</sup> Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions (INAD), Centre de Salut Mental Infantil i Juvenil (CSMIJ) Sant Martí-La Mina, Parc de Salut Mar, Barcelona

<sup>2</sup> Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona.

<sup>3</sup> Departament de Neurologia i Neurofisiologia Clínica (Unitat del Son), Hospital del Mar, Barcelona

<sup>4</sup> Instituto de Química Avanzada de Catalunya, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Barcelona

<sup>5</sup> INAD, CSMIJ Ciutat Vella, Parc de Salut Mar, Barcelona

<sup>6</sup> Servei de Psiquiatria, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

<sup>7</sup> INAD, Hospital del Mar, Barcelona

<sup>8</sup> Servei de Psiquiatria i Psicologia Infantil i Juvenil, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona

**Introducción.** La disminución de la necesidad de sueño ha sido propuesta como síntoma nuclear de manía y ha sido relacionada con la etiopatogenia del Trastorno Bipolar. La irrupción del Trastorno de Disregulación Disruptivo del Estado de Ánimo (TDDEA) como nueva categoría diagnóstica en el DSM5 ha sido controvertida y mucho se ha especulado acerca de su relación con el espectro bipolar. La fragmentación del sueño REM podría ser un biomarcador de los trastornos afectivos y ayudarnos a diferenciarlos de otros trastornos.

**Metodología.** Estudio transversal polisomnográfico en niños con TDDEA, bipolaridad y con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). A todos los participantes se les realizó una entrevista psiquiátrica semi-estructurada para la obtención del diagnóstico, la detección de posibles comorbilidades y de los trastornos primarios del sueño. La obtención de la muestra TDDEA se realizó siguiendo los criterios recomendados por el DSM5.

**Objetivos.** Realizar un estudio polisomnográfico en una muestra de niños TDDEA, Trastorno Bipolar Pediátrico (TBP) y TDAH y comparar sus perfiles, para aportar mayor evidencia acerca de las diferencias o semejanzas entre el TBP y el TDDEA.

**Resultados.** El grupo bipolar presentó los valores más altos de densidad REM mientras que el grupo TDAH presentó los más bajos. La densidad REM no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fenotipos bipolares. La densidad REM se asoció con el tratamiento antidepresivo, los episodios de REM y su interacción. La latencia REM se asoció con el tratamiento antipsicótico y el rendimiento escolar. Los pacientes bipolares presentaron mayores puntuaciones en la escala de depresión que los grupos TDDEA y TDAH.

**Conclusiones.** No se encontraron diferencias significativas entre los dos trastornos afectivos comparados aunque sí se hallaron diferencias en la densidad REM entre los grupos bipolar y TDAH. El estudio del sueño REM podría proporcionar un nuevo marco teórico para comprender mejor la etiopatogenia del trastorno bipolar pediátrico.

**Palabras Clave:** Patrones del sueño, Polisomnografía, Trastorno Bipolar, Severe Mood Dysregulation, Trastorno Disruptivo y Disregulado del Estado de Ánimo, Déficit de Atención e Hiperactividad

*Actas Esp Psiquiatr 2017;45(1):12-20*

## Sleep study in Disruptive Mood Dysregulation Disorder and Bipolar children

**Introduction.** Decreased need for sleep has been proposed as a core symptom of mania and it has been associated with the pathogenesis of Bipolar Disorder. The emergence of Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD) as a new diagnostic has been controversial and much has been speculated about its relationship with the bipolar spectrum. REM sleep fragmentation could be a biomarker of affective disorders and it would help us to differentiate them from other disorders.

**Method.** Polysomnographic cross-sectional study of children with DMDD, bipolar disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). All participants underwent a psychiatric semi-structured interview to obtain the diagnosis, comorbidities and primary sleep disorders. DMDD's sample was performed following DSM5 criteria.

**Goals.** Perform polysomnography in a sample of bipolar, DMDD and ADHD children and compare their profiles to provide more evidence about the differences or similarities between bipolar disorder and DMDD.

**Results.** Bipolar group had the highest REM density values while ADHD had the lowest. REM density was not statistically different between bipolar phenotypes. REM density was associated with antidepressant treatment,

Correspondencia:

Xavier Estrada Prat  
 Centre de Salut Mental Infantil i Juvenil (CSMIJ) Sant Martí-La Mina  
 c/ Ramon Turró 337-339, 3ª planta  
 08005 Barcelona  
 Tel.: 649 721 922  
 Correo electrónico: 99473@parcdesalutmar.cat

episodes of REM and their interaction. REM latency was associated with antipsychotic treatment and school performance. Bipolar patients had higher scores on the depression scale than DMDD and ADHD groups.

**Conclusions.** No significant differences between the two compared affective disorders were found. However there were differences in REM density between bipolar and ADHD groups. REM sleep study could provide a new theoretical framework to better understand the pathogenesis of pediatric bipolar disorder.

**Keywords:** Sleep patterns, Polysomnography, Bipolar Disorder, Severe Mood Dysregulation, Disruptive Mood Dysregulation Disorder, Attention Deficit Hyperactivity Disorder

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos del sueño, incluyendo el insomnio y la disminución de la necesidad de sueño (DNS) son muy prevalentes en el Trastorno Bipolar Pediátrico (TBP)<sup>1</sup>. La DNS a pesar de considerarse un síntoma infravalorado<sup>2</sup>, se trata de uno de los síntomas más frecuentes y específicos de un episodio maniaco<sup>2-6</sup>. Su prevalencia y especificidad, facilitan el diagnóstico de manía y, por esta razón, ha sido propuesto como uno de sus síntomas nucleares<sup>1,6</sup> (marcador estado). También es un pródromo frecuente de manía<sup>7</sup>, lo que facilita su detección precoz, y está presente en los periodos inter-episódicos (marcador rasgo)<sup>1,4,8-10</sup>. La DNS es poco edad-dependiente<sup>5</sup>, por lo que su estudio en población infantil podría generalizarse a otras etapas de la vida y podría constituir un marcador de peor funcionamiento respecto a aquellos bipolares tipo I que no la presentarían<sup>1</sup> por lo que su presencia, podría justificar, intervenciones más específicas. La DNS podría relacionarse con la etiopatogenia del TB tipo I<sup>10</sup> y erigirse como endofenotipo de los trastornos afectivos puesto que cumple muchas de sus características<sup>11</sup>.

El *Severe Mood Dysregulation* (SMD) de Leibenluft ayudó a operativizar la irritabilidad y pretendió atenuar un sobre-diagnóstico creciente de TBP<sup>12-14</sup>. Parece que la evolución del SMD predecía un episodio depresivo unipolar o un trastorno de ansiedad posterior<sup>15</sup> más que de TBP<sup>12,14</sup>. Se pensó que, quizás, SMD y TBP podrían compartir un mismo *continuum* fisiopatológico<sup>12,15</sup>. En este contexto, el *Disruptive Mood Dysregulation Disorder* (DMDD)<sup>12</sup> irrumpió en el DSM5 como una nueva categoría diagnóstica. El Trastorno de Disregulación Disruptivo del Estado de Ánimo (TDDEA) se caracteriza por la presencia de estallidos temperamentales de intensidad desproporcionada a los estresores que los generan, con un estado de ánimo crónico irritable, enfadado y/o triste entre los mencionados estallidos. TDDEA y SMD difieren en los síntomas de sobreexcitación (ausentes en el TDDEA) y en la edad de inicio (más precoz en el TDDEA)<sup>12</sup>. La DNS no es un síntoma de ninguna de las dos entidades mientras que el insomnio, como síntoma de sobreexcitación,

puede estar presente en el SMD. Éste es el motivo por el que algunos autores alegan que los resultados de estudios previos de SMD no pueden generalizarse a los de TDDEA<sup>12,13</sup>. La investigación realizada hasta la fecha sobre TDDEA es escasa<sup>16</sup>. Actualmente se cree que, el TDDEA, al igual que el SMD, predeciría a la aparición de depresión unipolar más que de TBP<sup>16</sup>.

Los estudios del sueño en el TBP son escasos y con resultados heterogéneos<sup>1,3,8-10,17-19</sup>. La polisomnografía es una medida objetiva del sueño y es considerada su *gold standard*<sup>20,21</sup>. La fragmentación del sueño REM (*Rapid Eye Movement*), es decir, la disminución de la latencia REM (LatREM) y el aumento de la densidad REM (dREM), es el resultado más frecuentemente replicado en los estudios del sueño en pacientes bipolares<sup>8</sup> pudiendo ser un marcador específico para los trastornos afectivos<sup>18</sup>. Las estructuras cerebrales implicadas en el sueño REM tales como la amígdala<sup>20</sup>, han sido propuestas como moduladoras de la regulación del ánimo y su disfunción, posible causa etiopatogénica del TB<sup>4,17</sup>.

El estudio plantea la hipótesis que los niños bipolares, TDDEA y con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad sin otra comorbilidad psiquiátrica asociada (TDAH<sub>sc</sub>) presentan distintos patrones polisomnográficos al tratarse de entidades clínicas distintas. El grupo TDAH<sub>sc</sub> es utilizado como grupo control patológico por un lado, debido a la elevada comorbilidad que presentan ambos trastornos afectivos con el TDAH<sup>5,12</sup> y como grupo control "sano", por el otro, debido a la inexistencia de diferencias polisomnográficas significativas reportadas en algunos estudios, entre el TDAH y los sujetos sanos<sup>22</sup>. El objetivo del estudio es realizar un estudio polisomnográfico en una muestra de niños TDDEA, TBP y TDAH<sub>sc</sub> y comparar sus perfiles, para aportar mayor evidencia acerca de las diferencias o semejanzas entre el TBP y el TDDEA.

## MÉTODO

### Diseño

Estudio de tipo transversal con Vídeo-Polisomnografía Nocturna (v-PSGN) realizado a sujetos de entre 6 y 18 años con diagnóstico de TDDEA, TBP I, II o No Especificado (NE) y TDAH<sub>sc</sub> según criterios del DSM5. La selección de la muestra se llevó a cabo mediante un procedimiento no aleatorio de conveniencia para los sujetos que se vincularon a los centros durante dos años (desde septiembre del 2013 hasta septiembre del 2015).

### Muestra

Constituida por un total de 35 participantes (65.7% varones y edad media 12.3 años), incluyendo 14 sujetos

con TDDEA (40% de la muestra; 64.3% varones y edad media 11.7 años), 13 con TBP (37.1%; TBP I=7, TBP II=5 y TBP NE=1; 53.9% varones y edad media 13.9 años) y 8 con TDAH<sub>sc</sub> (22.9%; 87.5% varones y edad media 11.4 años). El 85.71% de la muestra (78.6% grupo TDDEA, 100% grupo TBP y 75% grupo TDAH<sub>sc</sub>) estaba en tratamiento psicofarmacológico en el momento de la realización de la v-PSGN. En el grupo TDDEA había 7 sujetos con dos o más psicofármacos mientras que sólo había 3 sin ningún psicofármaco. Los psicofármacos administrados en el grupo TDDEA fueron: metilfenidato (7 sujetos), atomoxetina (1), antidepresivos (1 sujeto fluoxetina y otro citalopram) y antipsicóticos (4 risperidona, 2 aripiprazol y 2 paliperidona). En el grupo TBP había 11 sujetos con dos o más psicofármacos mientras que sólo 2 sujetos tomaban un único psicofármaco. Los psicofármacos administrados en el grupo TBP fueron: metilfenidato (1), atomoxetina (2), antidepresivos (1 fluoxetina, 1 citalopram, 2 sertralina y 1 venlafaxina), antipsicóticos (4 risperidona, 6 aripiprazol, 2 paliperidona y 3 quetiapina), litio (5) y valproato (5). En el grupo TDAH<sub>sc</sub> había 3 sujetos sin tratamiento psicofarmacológico mientras que los restantes 5 tomaban metilfenidato. El 74.28% de la muestra (100% grupo TDDEA, 92.3% grupo TBP y 0.0% grupo TDAH<sub>sc</sub>) presentaba comorbilidad psiquiátrica en el momento de la realización de la v-PSGN. Las comorbilidades del grupo TDDEA fueron con los trastornos de ansiedad (10 sujetos), el TDAH y otros trastornos de la conducta (13 sujetos con TDAH y 10 con otros trastornos de la conducta) y la enuresis nocturna (1) mientras que las del grupo TBP fueron con los trastornos de ansiedad (8 sujetos), el TDAH y otros trastornos de la conducta (9 sujetos con TDAH y 6 con otros trastornos de la conducta), la enuresis diurna (1) y el trastorno depresivo mayor (4). Los criterios de inclusión fueron el pertenecer a cualquier género, una edad hasta los 18 años, presentar los diagnósticos de TDDEA, TBP o TDAH<sub>sc</sub> según criterios del DSM5 y firmar el consentimiento informado. Ser mayor de 18 años, un antecedente de traumatismo craneo-encefálico severo, epilepsia en tratamiento anti-comicial, enfermedad médica severa e inestable, trastorno por uso de sustancias, el trastorno del desarrollo intelectual (TDI; CI<70), cumplir criterios clínicos para Narcolepsia, Apnea/Hipopnea del sueño, Síndrome de las piernas inquietas o Síndrome del Movimiento Periódico de las Piernas, comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos sólo en el grupo TDAH<sub>sc</sub> (la comorbilidad con trastornos del aprendizaje fue aceptada estando presente en 6 sujetos) y una importante barrera idiomática fueron considerados criterios de exclusión. La muestra se obtuvo a través de los Centros de Salud Mental Infanto-Juveniles (CSMIJ's) Sant Martí (91.43% de la muestra) y Ciutat Vella (8.57%).

## Evaluación

Todos los participantes y sus padres/tutores legales firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio. El proyecto fue valorado y aprobado por el Comi-

té Ético de Investigación Clínica CEIC-Parc de Salut Mar. A todos los participantes del estudio se les administró la entrevista diagnóstica psiquiátrica K-SADS-PL (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version*) para la obtención del diagnóstico y la detección de comorbilidades existentes<sup>23</sup> y se les realizó un estudio neuropsicológico para descartar TDI (*Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV)*)<sup>24</sup> para menores de 16 años y *Wechsler Intelligence Scale for Adults (WAIS III)*<sup>25</sup> para mayores de 16). Las variables psicopatológicas fueron recogidas a través de la *Children's Depression Inventory (CDI)* para los síntomas depresivos<sup>26</sup>, la *Child Mania Rating Scale -Parent version (CMRS-P)* para los síntomas maníacos<sup>27</sup> y la *Children's Manifest Anxiety Scale Revised (CMAS-R)* para los síntomas de ansiedad<sup>28</sup>. El rendimiento escolar fue operativizado considerándose como bueno (ningún suspenso), medio (de 1 a 3 suspensos) o malo (4 o más suspensos). Los trastornos primarios del sueño fueron evaluados a través de la escala de alteraciones del sueño en la Infancia de Bruni (*Sleep disturbance Scale for Children, SDSC*)<sup>29</sup> y a través de la v-PSGN<sup>6</sup>. La SDSC es una escala heteroaplicada de 27 ítems tipo *likert* que detecta trastornos del sueño en jóvenes (del inicio y mantenimiento, Síndrome de las piernas inquietas, trastornos respiratorios del sueño, desórdenes del *arousal*, alteraciones del tránsito vigilia/sueño, excesiva somnolencia e hiperhidrosis) con un punto de corte de 39 puntos. Si el sujeto alcanza el punto de corte, deben analizarse las puntuaciones para cada uno de los grupos de trastornos, indicándose, de nuevo para cada grupo, un nuevo punto de corte y un intervalo que si, lo alcanza, debe considerarse la posibilidad de su existencia. Las variables polisomnográficas evaluadas fueron el período de grabación total, el tiempo total de sueño, el porcentaje de la eficiencia del sueño, la latencia del sueño, los tiempos y porcentajes en los Estadios N1, N2 y N3, el tiempo y porcentaje en REM, los episodios de REM (epiREM), la duración de cada REM, la latencia REM (LatREM), y la densidad REM (dREM)<sup>18,20,21</sup>. La v-PSGN fue realizada en habitación de hospital, en condiciones de oscuridad, silencio y temperatura ambiental regulada. El inicio del registro fue a las 22:00h y finalizaba a las 06:00h del día siguiente. El aparato de v-PSGN fue un *Natus SleepWorks 6.3.0* (©1998-2008 *Xltek by Natus*. Oakville, Canadá). Se procedió a estadiaje manual según los criterios de la *American Academy of Sleep Medicine (AASM, 2007)*<sup>30</sup>. La dREM fue definida como el ratio entre movimientos oculares rápidos, presentes/ausentes, considerando mini-épocas de 5 segundos en fase REM<sup>17</sup>. Así mismo, fueron registrados los antecedentes fisiológicos, médicos y psiquiátricos personales y familiares (*Family history screen*<sup>31</sup>, FHS), los antecedentes socio-biográficos y la historia farmacológica/tóxica (tratamientos psicofarmacológicos previos y actuales con metilfenidato, atomoxetina, antidepresivos, antipsicóticos atípicos, litio o valproato). También fueron recabados los datos socioeconómicos de los participantes (Índice de *Hollingshead*<sup>32</sup>, IH).

## Obtención del grupo TDDEA

Se emplearon los mismos criterios diagnósticos utilizados por Axelson et al.<sup>13</sup> Para diagnosticar el TDDEA y ajustarlo a los criterios requeridos por el DSM5 se utilizaron los siguientes ítems de distintas sub-escalas de la KSADS-PL: 1.- Los estallidos coléricos severos recurrentes fueron recogidos a partir de: ítem de puntuación 3 "Severos estallidos de 2-5 ocasiones por semana" del criterio "Pérdida de Control" del Trastorno Oposicional/Negativista Desafiante (TND); 2.- La irritabilidad crónica a partir de: ítems de puntuación 3 "Se enoja con facilidad diario o casi diario" y "Se enoja o resiente diario o casi diario" de los criterios "Se molesta o Enfada fácilmente" y "Enojo o resentimiento" respectivamente del Suplemento del TND (TNDs); 3.- La duración de los estallidos severos recurrentes y de la irritabilidad a partir de: se administró el TNDs independientemente de si se cumplía o no el diagnóstico de TND con el objetivo de evaluar si los síntomas persistían al menos durante 6 meses. No obstante, éste criterio difiere al del TDDEA en el que se requiere una duración de al menos 12 meses sin ningún periodo igual o mayor a 3 meses consecutivos libre de síntomas; 4.- La discapacidad en más de 1 área a partir del TNDs que incluye si la discapacidad se produce en 3 áreas (social, familiar y escolar); 5.- No pueden existir síntomas específicos de manía de una duración mayor a 1 día; 6.- Los síntomas no se producen únicamente en el contexto de un trastorno psicótico o afectivo o no pueden ser mejor explicados por otro trastorno.

## Análisis estadístico

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

Para cada una de las variables dependientes del sueño, se realizó un proceso de modelización manual para ajustar un Modelo de Regresión lineal Múltiple (MRLM) usando todas las variables independientes del estudio, siguiendo las indicaciones de Hosmer y Lemeshow<sup>33</sup>. Se evaluó la bondad del ajuste y el chequeo de las hipótesis básicas para cada modelo. En caso de no normalidad de alguna de las variables dependientes, se aplicó una transformación logarítmica para normalizarla y se ajustó el modelo de regresión. Los resultados obtenidos fueron exponenciados para poder expresarlos en términos de la variable original. Por las propiedades de los logaritmos, todos los coeficientes menores a 1 indicarán efectos negativos mientras que los mayores a 1 indicarán efectos positivos. Estos coeficientes pueden expresarse en términos porcentuales. Todos los análisis estadísticos fueron

realizados con el *software* estadístico STATA 12.0 (Stata-Corp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP)

## RESULTADOS

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos comparados (TBP, TDDEA y TDAH<sub>sc</sub>) para las variables cualitativas género, etnia, comorbilidad, rendimiento escolar, y tratamiento psicofarmacológico. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la distribución de las variables cuantitativas edad, puntuación total de las escalas SDSC, CMRS-P y CMAS-R (Tabla 1). La distribución de las variables CDI y dREM sí fue distinta entre los 3 grupos diagnósticos. Se calcularon las diferencias por pares entre TBP y TDAH<sub>sc</sub>, entre TDAH<sub>sc</sub> y TDDEA y entre TDDEA y TBP. Los valores de CDI y dREM en el grupo TBP fueron significativamente mayores que los de los grupos TDAH<sub>sc</sub> y TDDEA, mientras que no hubo diferencias significativas entre los grupos TDAH<sub>sc</sub> y TDDEA (Tabla 1).

Respecto a la variable polisomnográfica dREM, se compararon los valores entre los fenotipos bipolares (TBP I, II y NE). La dREM media del grupo TBP I fue de 0.517 (rango: 0.21; 0.77) con una desviación estándar de 0.176, mientras que la dREM media del grupo TBP II fue de 0.462 (rango: 0.12; 0.62) con una desviación estándar de 0.21. La diferencia de la distribución de la dREM entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ( $p=0.6847$ ), usando el Test de la suma de rangos de Wilcoxon.

Al estudiar las variables dependientes polisomnográficas, la dREM y la LatREM fueron las únicas para las que las variables independientes mostraron asociación y son para las que se reportan los resultados de los modelos de regresión obtenidos (Tabla 2). Los modelos de regresión fueron ajustados por edad, género y grupo. En el MRLM de la dREM las variables tratamiento con antidepresivos, los epiREM y su interacción fueron estadísticamente significativas (Tabla 2, Figura 1). El grupo TBP mostró una dREM significativamente mayor que el grupo TDAH<sub>sc</sub> [0.179 (0.046; 0.312)] mientras que no mostró diferencias con el grupo TDDEA [0.091 (-0.028; 0.210)] (Figura 2). El coeficiente de determinación ajustado del modelo fue del 46.30%.

La LatREM tuvo que transformarse logarítmicamente para ajustar el MRLM. La LatREM fue significativamente menor en los tratados con antipsicóticos respecto a los no tratados con dichos fármacos [0.603 (0.382; 0.952)], es decir, los niños tratados mostraron una reducción del 39.7% (4.8%; 61.8%) en la LatREM. La LatREM fue significativamente mayor en los niños con un mal rendimiento escolar respecto a los de buen rendimiento [1.716 (1.138; 2.587)], es decir, los niños con mal rendimiento mostraron un aumento del 71.6% (13.8%; 158.7%) en la LatREM. Los grupos diagnósticos TBP, TDDEA y TDAH<sub>sc</sub> no mostraron una LatREM

Tabla 1 Características descriptivas de la muestra

	TDAH <sub>sc</sub> (n = 8)	TBP (n = 13)	TDDEA (n = 14)	p-valor
Variables Cualitativas				Fisher's
Género				
Niño	7 (87.5%)	7 (53.9%)	9 (64.3%)	0.317
Niña	1 (12.5%)	6 (46.1%)	5 (35.7%)	
Etnia				
Europea	7 (87.5%)	11 (84.6%)	12 (85.7%)	1.000
Americana	1 (12.5%)	1 (7.7%)	2 (14.3%)	
Otros	0	1 (7.7%)	0	
Comorbilidad	0 (0.0%)	12 (92.3%)	14 (100.0%)	0.163
Rendimiento escolar				
Bueno	2 (25.0%)	2 (15.4%)	5 (35.7%)	0.762
1 a 3 suspensos	2 (25.0%)	2 (15.4%)	2 (14.3%)	
≥ 4 suspensos	4 (50.0%)	9 (69.2%)	7 (50.0%)	
Tratamiento psicofarmacológico	6 (75.0%)	13 (100.0%)	11 (78.6%)	0.206
Variables Cuantitativas				Kruskal-Wallis
Edad				
Media (DE)	11.4 (2.4)	13.9 (3.9)	11.7 (2.8)	0.1580
Mínimo / Máximo	8 / 15	7 / 18	6 / 17	
dREM				
Media (D.E.)	0.26 (0.12)	0.49 (0.17)	0.37 (0.13)	0.0063 <sup>1</sup>
Mínimo / Máximo	0.14 / 0.45	0.12 / 0.77	0.17 / 0.63	
LatREM				
Media (DE)	201.7 (69.4)	188.5 (111.4)	158.1 (45.3)	0.1957
Mínimo / Máximo	92 / 325.5	63 / 418.5	59 / 247	
SDSC_PT				
Media (DE)	37.9 (6.9)	43.15 (10.0)	39.2 (9.7)	0.3894
Mínimo / Máximo	31 / 53	32 / 60	27 / 66	
CDI_TOTAL_PT				
Media (D.E.)	11.6 (7.1)	24.3 (12.6)	13 (6.4)	0.0113 <sup>2</sup>
Mínimo / Máximo	5 / 23	9 / 47	5 / 23	
CMRS_PT				
Media (DE)	14.6 (10.0)	21.9 (9.0)	16.1 (7.6)	0.1032
Mínimo / Máximo	3 / 33	1 / 33	5 / 27	
CMAS_ANS_TOTAL				
Media (DE)	13.9 (8.8)	16.2 (6.9)	14.7 (4.4)	0.7313
Mínimo / Máximo	2 / 25	5 / 25	5 / 21	

DE: Desviación estándar de los datos; dREM: densidad REM; LatREM: latencia a REM; SDSC\_PT: puntuación total de la escala de los trastornos primarios del sueño SDSC; CDI\_TOTAL\_PT: puntuación total de la escala de síntomas depresivos CDI; CMRS\_PT: puntuación total de la escala de síntomas maníacos CMRS; CMAS\_ANS\_TOTAL: puntuación total de la escala de ansiedad CMAS.

<sup>1</sup> Diferencias por pares, significación después de ajustar usando FDR: TBP, TDAH= 0.005\*; TDAH, TDDEA= 0.133; TDDEA, TBP= 0.023\*

<sup>2</sup> Diferencias por pares, significación después de ajustar usando FDR: TBP, TDAH= 0.012\*; TDAH, TDDEA= 0.630; TDDEA, TBP= 0.011\*

\* = estadísticamente significativo

**Tabla 2** Modelos de regresión lineal múltiple ajustados para dREM y LatREM. Coeficientes del modelo e intervalos de confianza al 95%

	dREM		LatREM	
	Coef.	IC(95%)	Coef.	IC(95%)
Género (Niño)				
Niña	-0.009	(-0.116; 0.098)	0.888	(0.609; 1.296)
Edad	0.010	(-0.006; 0.027)	0.971	(0.915; 1.030)
Grupo (TDAH <sub>sc</sub> )				
TBP	0.179 <sup>*</sup>	(0.046; 0.312)	1.349	(0.703; 2.589)
TDDEA	0.091	(-0.028; 0.210)	1.082	(0.683; 1.714)
Tratamiento con Antidepresivos (No)				
Sí	0.390 <sup>*</sup>	(0.115; 0.666)	0.902	(0.588; 1.385)
EoiREM	0.072 <sup>*</sup>	(0.018; 0.127)		
Interacción tratamiento con Antidepresivos* Episodios de REM	-0.077 <sup>°</sup>	(-0.164; 0.011)		
Rendimiento escolar (Bueno)				
Medio (1 a 3 suspensos)			1.202	(0.689; 2.097)
Malo (≥ 4 suspensos)			1.716 <sup>*</sup>	(1.138; 2.587)
Tratamiento con Antipsicóticos (No)				
Sí			0.603 <sup>*</sup>	(0.382; 0.952)
Coefficiente de Determinación (R <sup>2</sup> ) ajustado del modelo		46.30%		16.08%

dREM: densidad REM; LatREM: latencia a REM; Coef: coeficiente; IC: intervalo de confianza.  
Categorías de referencia para variables cualitativas entre paréntesis. Variables sombreadas en gris no incluidas en el correspondiente modelo de regresión lineal múltiple.  
\* p-valor ≤ 0.05  
° p-valor ≤ 0.10

significativamente distinta. El coeficiente de determinación ajustado del modelo fue del 16.08% (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

Hasta donde llega nuestro conocimiento, éste podría ser el primer estudio del sueño realizado con v-PSGN a niños y adolescentes con TDDEA.

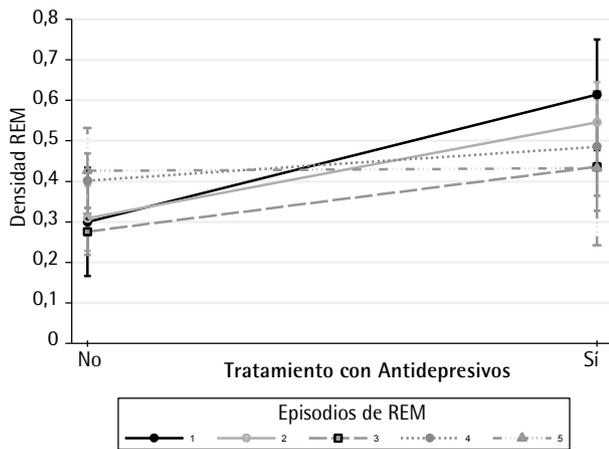
Los síntomas depresivos es la única variable psicopatológica que diferencia al grupo bipolar de los otros dos, siendo mayor en el grupo TBP y sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos TDDEA y TDAH<sub>sc</sub>.

La dREM es la única variable polisomnográfica que diferencia al grupo bipolar de los otros dos, siendo mayor en el grupo TBP y sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos TDDEA y TDAH<sub>sc</sub>. Por otro lado,

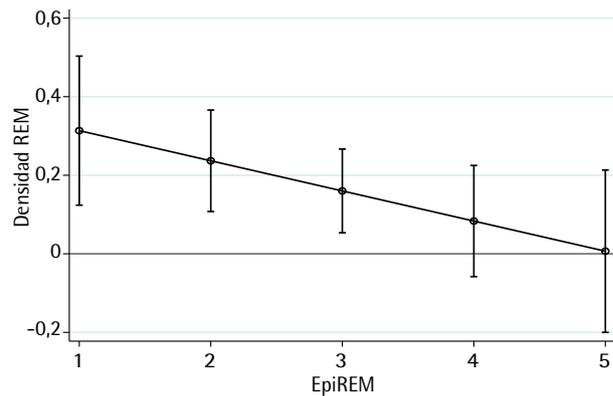
la dREM no se diferencia entre los distintos fenotipos bipolares. La LatREM no diferencia a los grupos a estudio pero presenta una asociación con el tratamiento antipsicótico y con el rendimiento escolar.

Un resultado esperable del estudio es la obtención de mayores puntuaciones de síntomas depresivos en el grupo TBP<sup>17</sup> debido a que, salvo la tristeza en el grupo TDDEA, los síntomas depresivos no son característicos de los otros dos grupos.

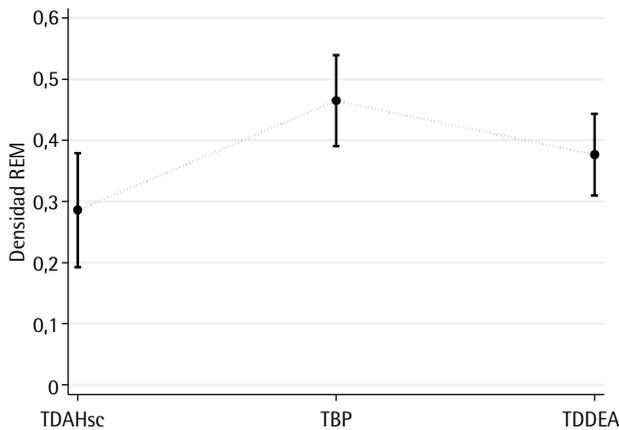
Como en la mayoría de estudios encontramos un aumento de la dREM en el grupo bipolar<sup>17,18,34</sup>. En algunos estudios la dREM también se ha asociado con variables psicopatológicas<sup>34</sup> mientras que en otros, como en el nuestro, no se ha podido constatar dicha asociación<sup>18</sup>. En un estudio realizado por Talbot y sus colaboradores en pacientes adultos bipolares en fase interepisódica, la dREM fue también la única variable polisomnográfica que diferenciaba a los pacientes



**Figura 1a** Valor medio de la dREM predicho por el MRLM ajustado y su IC (95%) según toma de tratamiento antidepresivo y los EpiREM



**Figura 1b** Diferencia en los valores medios de la dREM predichos por el MRLM ajustado y su IC (95%) entre los que toman y los que no, tratamiento antidepresivo según los EpiREM



**Figura 2** Valor medio de la dREM predicho por el MRLM ajustado y su IC (95%) según la variable grupo

bipolares del grupo control y no hallaron asociación entre la dREM y variables psicopatológicas<sup>34</sup>. Como en el estudio realizado por Baroni<sup>1</sup> en niños bipolares, en el presente estudio no hemos encontrado hallazgos específicos del sueño entre los distintos fenotipos bipolares.

La hipótesis del presente estudio no puede ser corroborada, puesto que, si bien es cierto que la dREM es significativamente mayor en el grupo TBP respecto al grupo TDAH<sub>sc</sub>, la dREM del grupo TDDEA obtiene resultados intermedios

entre ambos grupos aunque no significativamente distintos a ninguno de los dos. Consecuentemente, no podemos concluir que los niños bipolares y los niños con TDDEA presenten patrones polisomnográficos distintos. Cierto es también, que los valores en crudo de la dREM del grupo TDDEA sí se diferencian a los del grupo TBP mostrando una tendencia hacia los valores del grupo TDAH<sub>sc</sub>. No obstante, la diferencia entre los valores de la dREM del grupo bipolar y TDDEA se pierde al introducir las otras variables en el modelo de regresión del estudio, posiblemente, por un tamaño muestral demasiado pequeño. La mayor similitud de la dREM entre los grupos TDDEA y TDAH<sub>sc</sub> bien podría explicarse por la elevada comorbilidad de TDAH en el grupo TDDEA.

En el presente estudio la dREM presenta una asociación con el tratamiento antidepresivo y ambos, una interacción con los epiREM. Es decir, los niños tratados con antidepresivos presentan una mayor dREM que los no tratados con estos fármacos y a medida que el sujeto presenta más epiREM, dicha asociación disminuye hasta desaparecer por completo (en aquellos niños con 4 o 5 epiREM, la dREM no presenta diferencias significativas a la de los niños que no están en tratamiento antidepresivo). Por lo general, se cree que los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS), en especial la fluoxetina, podrían suprimir el sueño REM<sup>35-37</sup>. En el presente estudio, como en el de Eidelman<sup>17</sup>, los sujetos en tratamiento con fármacos supresores del sueño REM presentan una mayor dREM. Teniendo en cuenta que el efecto farmacológico fue controlado en los tres grupos a estudio y que ningún antidepresivo fue modificado un mes antes de la realización de la v-PSGN pensamos que el aumen-

to de la dREM en el grupo bipolar no puede ser atribuible al uso de los ISRS.

Una segunda asociación entre psicofármacos y variables polisomnográficas se produce entre los antipsicóticos y la LatREM en el sentido que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan una menor LatREM respecto a los no tratados con estos fármacos. Esta asociación fue inesperada y de nuevo, difícilmente explicable sólo por un efecto farmacológico puesto que los antipsicóticos tienden a suprimir el sueño REM<sup>35-37</sup> y, por tanto, esperaríamos encontrar un aumento de la LatREM en lugar de su reducción.

La LatREM también se asocia al rendimiento escolar en el sentido que un mal rendimiento escolar se asocia de forma significativa a un aumento de la LatREM. Pocos estudios existen respecto a los trastornos del sueño y el rendimiento escolar y ninguno que relacione éste último con variables polisomnográficas. Un meta-análisis<sup>38</sup> realizado que estudió las variables "calidad del sueño", "duración del sueño" y "somnolencia" sólo encontró una modesta relación entre éstas y el rendimiento escolar mientras que otros estudios no encontraron relación alguna<sup>39</sup>.

### Limitaciones del estudio

El estudio es transversal y la selección de la muestra no aleatoria. La comorbilidad del TDAH con los grupos TBP y TDDEA<sup>12-14</sup> podría influir sobre el registro polisomnográfico. Por este motivo, se decidió incluir un grupo control patológico TDAH<sub>sc</sub>. Por otro lado, la obtención de muestras libres de comorbilidad en ambos grupos no sería representativa<sup>40</sup>. Una limitación frecuente de los estudios del sueño es el efecto de los distintos psicofármacos sobre las variables polisomnográficas<sup>4,20</sup>. El efecto preciso de cada psicofármaco sobre el registro polisomnográfico se desconoce, es de difícil cuantificación y el efecto de la combinación de los múltiples fármacos, prácticamente imposible<sup>8,34</sup>. No obstante, su posible efecto sobre el registro fue controlado. La retirada del tratamiento en los grupos bipolar y TDDEA no fue considerado por considerarse peligroso, no ético<sup>4,8,34</sup> y porque una muestra a la que pudiera retirarse el tratamiento para la realización de la v-PSGN sería poco representativa<sup>17,20,40</sup>. Aunque en el presente estudio no se ha observado asociación alguna entre las variables psicopatológicas y las polisomnográficas, ni de éstas últimas con los fenotipos bipolares, cabría la posibilidad de que la variabilidad día-a-día de los síntomas afectivos o el fenotipo bipolar ejercieran un efecto sobre el registro polisomnográfico<sup>19</sup>. Así mismo, los distintos momentos en el neurodesarrollo y el género de los individuos de la muestra podrían también afectar las variables polisomnográficas<sup>11,20</sup>. Existen limitaciones inherentes a la v-PSGN hospitalaria. Aunque el entorno donde se realizó la v-PSGN fue adecuado, es hospitalario y distinto al habitual del individuo, produciéndose el denominado "efecto primera noche en laboratorio" por un lado, y

suprime las rutinas habituales del sujeto por el otro<sup>20,21</sup>. En el presente estudio no pudo obtenerse un grupo control sano. El grupo TDAH<sub>sc</sub> fue utilizado tanto para controlar el posible efecto del TDAH sobre el registro polisomnográfico como de grupo control sano. Asumimos que los niños con TDAH<sub>sc</sub> presentan una dREM parecida a los niños sanos puesto que el patrón polisomnográfico de los niños con TDAH podría no diferenciarse significativamente al de los niños sanos<sup>22</sup> y, si lo hiciera, la variable polisomnográfica dREM no se encuentra implicada en dichas diferencias<sup>41</sup>. Finalmente, la muestra del estudio, como en la mayoría de estudios del sueño realizados en niños bipolares, es pequeña<sup>4</sup> debido a la dificultad para que los sujetos puedan participar.

### CONCLUSIONES

No se han encontrado diferencias significativas entre los dos trastornos afectivos estudiados aunque sí se han encontrado diferencias significativas en la dREM entre el grupo bipolar y el grupo TDAH<sub>sc</sub>. Esta indiferenciación de la dREM entre ambos trastornos afectivos podría bien ser debida a un tamaño muestral demasiado pequeño o a su naturaleza afectiva común y a la creencia extendida de que si bien TBP y TDDEA son entidades clínicas distintas, podrían compartir un mismo *continuum* fisiopatológico. Creemos importantes dos de los hallazgos del estudio, por un lado, la diferencia encontrada en la dREM entre el grupo bipolar y el grupo TDAH<sub>sc</sub> y, por el otro, la inexistencia de diferencias en las variables polisomnográficas entre el TBP tipo I y el tipo II. En el contexto actual en el que parece que las fronteras del TBP se difuminen creemos más necesario que nunca encontrar biomarcadores que nos ayuden a diferenciar el TBP de otros trastornos psiquiátricos. En el campo de la psiquiatría infanto-juvenil, a menudo es el TDAH, especialmente cuando se acompaña de un componente de disregulación emocional, el trastorno que presenta una mayor complejidad a la hora de diferenciarlo del TBP. La dREM podría ayudarnos a realizar dicha diferenciación, especialmente cuando parece que sus valores se mantienen estables en los distintos fenotipos bipolares. Sin duda alguna, el estudio de la dREM en el TBP, y, por extensión, el de su sustrato neurofisiológico, requieren de una especial atención puesto que la dREM podría erigirse como biomarcador del TBP.

De este modo, el estudio del sueño podría proporcionarnos un nuevo marco teórico para comprender mejor la etiopatogenia del TBP ayudando así a desarrollar nuevas estrategias para su diagnóstico y tratamiento<sup>9</sup>.

### CONFLICTO DE INTERESES

El autor principal declara la inexistencia de vínculo comercial, financiero o personal que afecte a los resultados o a las conclusiones del presente estudio que no ha recibido ningún tipo de financiación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baroni A, Hernandez M, Grant MC, Faedda GL. Sleep disturbances in pediatric bipolar disorder: a comparison between bipolar I and bipolar NOS. *Front Psychiatry*. 2012;3:22.
2. Soutullo CA, Chang KD, Díez A, Figueroa A, Escamilla I, Rapado M, et al. Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disord*. 2005;7(6):497-506.
3. Beauchemin KM, Hays P. Dreaming away depression: the role of REM sleep and dreaming in affective disorders. *J Affect Disorders*. 1996;41(2):125-33.
4. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*. 2008;167(7):820-9.
5. Demeter CA, Youngstrom EA, Carlson GA, Frazier TW, Rowles BM, Lingler J, et al. Age differences in the phenomenology of pediatric bipolar disorder. *J Affect Disorders*. 2013;147(1-3):295-303.
6. Lofthouse N, Fristad M, Splaingard M, Kelleher K. Parent and child reports of sleep problems associated with early-onset bipolar spectrum disorders. *J Fam Psychol*. 2007;21(1):114-23.
7. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord*. 2014;16(5):478-92.
8. Ritter PS, Marx C, Lewtschenko N, Pfeiffer S, Leopold K, Bauer M, et al. The characteristics of sleep in patients with manifest bipolar disorder, subjects at high risk of developing the disease and healthy controls. *J Neural Transm*. 2012;119(10):1173-84.
9. Milhiet V, Etain B, Boudebese C, Bellivier F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris*. 2011;105(4-6):183-9.
10. Harvey AG. The adverse consequences of sleep disturbance in pediatric bipolar disorder: implications for intervention. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 2009;18(2):321-38.
11. Steiger A, Kimura M. Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *J Psychiatr Res*. 2010;44(4):242-52.
12. Towbin K, Axelson D, Leibenluft E, Birmaher B. Differentiating bipolar disorder-not otherwise specified and severe mood dysregulation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(5):466-81.
13. Axelson D, Findling RL, Fristad MA, Kowatch RA, Youngstrom EA, Horwitz SM, et al. Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the longitudinal assessment of manic symptoms study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(10):1342-50.
14. Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA, Dickstein DP, Guyer AE, Costello EJ, et al. Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psychiatry*. 2006;60(9):991-7.
15. Stringaris A, Rowe R, Maughan B. Mood dysregulation across developmental psychopathology-general concepts and disorder specific expressions. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(11):1095-7.
16. Copeland WE, Angold A, Costello EJ, Egger H. Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(2):173-9.
17. Eidelman P, Talbot LS, Gruber J, Hairston I, Harvey AG. Sleep architecture as correlate and predictor of symptoms and impairment in inter-episode bipolar disorder: taking on the challenge of medication effects. *J Sleep Res*. 2010;19(4):516-24.
18. Hudson JI, Lipinski JF, Frankenburg FR, Grochocinski VJ, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(3):267-73.
19. Staton D. The impairment of pediatric bipolar sleep: hypotheses regarding a core defect and phenotype-specific sleep disturbances. *J Affect Disord*. 2008;108(3):199-206.
20. Harvey AG, Mullin BC, Hinshaw SP. Sleep and circadian rhythms in children and adolescents with bipolar disorder. *Dev Psychopathol*. 2006;18(4):1147-68.
21. Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Lichstein KL, Morin CM. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep*. 2006;29(9):1155-73.
22. Choi J, Yoon IY, Kim HW, Chung S, Yoo HJ. Differences between objective and subjective sleep measures in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(6):589-95.
23. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):980-8.
24. Corral S, Arribas D, Santamaría P, Sueiro MJ, Pereña J. Escala de Inteligencia de Wechsler para niños-IV. Madrid: TEA Ediciones; 2005.
25. Seisdedos N, Corral S, Cordero A, De la Cruz MV, Hernández MV, Pereña J. WAIS III. Manual Técnico. Madrid: TEA Ediciones; 1999.
26. Kovacs M. Children's depression inventory. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, Inc; 1992.
27. Pavuluri MN, Henry DB, Devineni B, Carbray JA, Birmaher B. Child Mania Rating Scale: development, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):550-60.
28. Reynolds C, Richmond B. What I think and feel: A revised measure of children's manifest anxiety. *J Abnorm Psychol*. 1978;6:271-80.
29. 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.
30. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, 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, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
31. Weissman MM, Wickramaratne P, Adams P, Wolk S, Verdelli H, Olfson M. Brief screening for family psychiatric history: The Family History Screen. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(7):675-82.
32. Hollingshead AA. Four-factor index of social status. Unpublished manuscript, Yale University, New Haven, CT; 1975.
33. Hosmer DW, Lemeshow, S. Model-Building Strategies and Methods for Logistic Regression. In: Shewhart, WA, Wilks SS. Applied Logistic Regression. Second Edition. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA; 2000. p. 91-142.
34. Talbot LS, Hairston IS, Eidelman P, Gruber J, Harvey AG. The effect of mood on sleep onset latency and REM sleep in interepisode bipolar disorder. *J Abnorm Psychol*. 2009;118(3):448-58.
35. Armitage R, Emslie G, Rintelmann J. The effect of fluoxetine on sleep EEG in childhood depression: a preliminary report. *Neuropsychopharmacology*. 1997;17(4):241-5.
36. Obermeyer WH, Benca RM. Effects of drugs on sleep. *Otolaryngol Clin North Am*. 1999;32(2):289-302.
37. Ferrarelli F, Benca RM. Neurophysiology and neuroimaging of human sleep. In: Winkelman JW, Plante DT. Foundations of psychiatric sleep medicine. First Edition. Cambridge: University Press; 2010. p. 36-58.
38. Dewald JF, Meijer AM, Oort FJ, Kerkhof GA, Bögels SM. 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(3):179-89.
39. Eliasson A, Eliasson A, King J, Gould B, Eliasson A. Association of sleep and academic performance. *Sleep Breath*. 2002;6(1):45-8.
40. Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):50-7.
41. 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):343-50.