



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

INSOMNIO EN ADULTOS CON TDAH: COMORBILIDADES Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Tesis Doctoral presentada por:

CHRISTIAN FADEUILHE GRAU

Para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría

Directores:

PROF. JOSEP ANTONI RAMOS QUIROGA

Profesor titular de Psiquiatría de la Universitat Autònoma de Barcelona
Doctor en Psiquiatría y Psicología clínica por la Universitat Autònoma de Barcelona
Jefe de Servicio del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona

DRA. LARA GRAU LÓPEZ

Profesora asociada de Psiquiatría de la Universitat Autònoma de Barcelona
Doctora en Psiquiatría y Psicología clínica por la Universitat Autònoma de Barcelona

DRA. CONSTANZA DAIGRE BLANCO

Profesora clínica de Psicología de la Universitat Autònoma de Barcelona
Doctora en Psiquiatría y Psicología clínica por la Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de doctorado en Psiquiatría
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, Abril de 2022



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

PROF. JOSEP ANTONI RAMOS QUIROGA

(Universitat Autònoma de Barcelona)

DRA. LARA GRAU LÓPEZ

(Universitat Autònoma de Barcelona)

DRA. CONSTANZA DAIGRE BLANCO

(Universitat Autònoma de Barcelona)

Declaran y certifican que han supervisado la tesis doctoral titulada:

**INSOMNIO EN ADULTOS CON TDAH:
COMORBILIDADES Y EVOLUCIÓN CLÍNICA**

FIRMAS

DIRECTORES:

Prof. Josep Antoni Ramos Quiroga

Dra. Lara Grau López

Dra. Constanza Daigre Blanco

DOCTORANDO:

Christian Fadeuilhe Grau

Abril de 2022

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN.....	13
INTRODUCCIÓN	19
1. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en adultos	19
1.1. Introducción histórica al TDAH en adultos.....	19
1.2. Epidemiología del TDAH en adultos.....	21
1.3. Etiopatogenia	23
1.3.1. Bases genéticas del TDAH	23
1.3.2. Factores ambientales relacionados con el TDAH	25
1.4. Diagnóstico	26
1.4.1. Instrumentos de evaluación clínica del TDAH en el adulto.....	29
1.5. Clínica del TDAH en adultos.....	33
1.5.1. Manifestaciones clínicas del TDAH en el adulto.....	33
1.5.2. Comorbilidad psiquiátrica y médica asociada al TDAH	34
1.5.2.1. Comorbilidad psiquiátrica	34
1.5.2.2. Comorbilidad médica.....	36
1.5.3. Repercusión funcional del TDAH.....	37
1.6. Tratamiento del TDAH	40
1.6.1. Tratamiento farmacológico.....	40
1.6.2. Tratamiento no farmacológico.....	45

2. Trastorno de insomnio.....	48
2.1. Marco teórico y criterios diagnósticos	48
2.2. Epidemiología del insomnio	53
2.2.1. Epidemiología general.....	53
2.2.2. Epidemiología en población psiquiátrica	55
2.3. Diagnóstico y evaluación del insomnio	59
2.3.1. Historia clínica y pruebas subjetivas del sueño.....	59
2.3.2. Pruebas objetivas del sueño	61
2.4. Tratamiento del insomnio.....	63
2.4.1. Tratamiento no farmacológico.....	63
2.4.2. Tratamiento farmacológico.....	65
JUSTIFICACIÓN	69
HIPÓTESIS	75
1. Hipótesis principal	75
2. Hipótesis secundarias	75
OBJETIVOS.....	79
1. Objetivo principal	79
2. Objetivos secundarios.....	79
RESULTADOS.....	83
1. Estudio 1: <i>Insomnia disorder in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder patients: clinical, comorbidity, and treatment correlates</i>	83
2. Estudio 2: <i>The impact of insomnia disorder on adult attention deficit/hyperactivity disorder severity: A six-month follow-up study</i>	97

DISCUSIÓN.....	111
1. Prevalencia del trastorno de insomnio en adultos con TDAH	111
2. Relación entre el trastorno de insomnio y las variables sociodemográficas y clínicas (comorbilidad médica y psiquiátrica)	112
3. Relación entre el trastorno de insomnio, la gravedad clínica del TDAH y sus distintas presentaciones	115
4. Relación entre el trastorno de insomnio y la calidad de vida relacionada con la salud	117
5. Relación entre el trastorno de insomnio y los distintos fármacos específicos del TDAH	119
6. Características de los distintos fenotipos de insomnio en pacientes adultos con TDAH	120
7. Relación entre el trastorno de insomnio y las variables sociodemográficas, clínicas y de calidad de vida en el análisis longitudinal.....	121
8. Limitaciones y fortalezas	125
PERSPECTIVAS DE FUTURO	129
CONCLUSIONES	133
ANEXO	137
1. Estudio 3: <i>Sleep in adults with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis</i>	
BIBLIOGRAFÍA	165

RESUMEN

RESUMEN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por la presencia de síntomas de inatención y/o hiperactividad e impulsividad que generan una marcada disfunción en diversos ámbitos de la vida. Su persistencia en la edad adulta se sitúa en aproximadamente el 65% de los casos, asociando una prevalencia del 2,5-3%.

El trastorno de insomnio es el trastorno del sueño más prevalente en nuestra sociedad, caracterizado por la presencia de una dificultad en la conciliación o mantenimiento del sueño, o bien un despertar precoz, que se vincula a un deterioro funcional clínicamente significativo durante el día. Estas dificultades se producen en al menos tres noches a la semana durante un mínimo de tres meses.

En los últimos años ha habido un interés creciente por conocer la relación entre el TDAH y el insomnio, habiéndose realizado múltiples estudios en población infanto-juvenil. Sin embargo, en población adulta los estudios son escasos y en ocasiones con resultados contradictorios.

El objetivo de esta tesis doctoral es profundizar en el conocimiento del trastorno de insomnio en adultos con TDAH. Esto incluye tanto describir la prevalencia del trastorno de insomnio como estudiar el conjunto de variables clínicas y sociodemográficas asociadas. También, a través de un estudio longitudinal, analizar la relación que se establece entre estas variables y la remisión del trastorno de insomnio.

El primer estudio apunta una elevada prevalencia del trastorno de insomnio (44,4%) en la población adulta con TDAH. Los resultados señalan que el trastorno de insomnio se asocia a una mayor severidad clínica del TDAH y a una mayor comorbilidad médica y psiquiátrica, especialmente con los trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad y trastornos por uso de sustancias. Asimismo, también se relaciona con la presentación combinada del TDAH y con una peor calidad de vida relacionada con la salud.

Por el contrario, el tratamiento con fármacos estimulantes o la estabilidad del tratamiento farmacológico del TDAH se asocian a una menor presencia de trastorno de insomnio.

El segundo estudio valora de forma longitudinal la relación entre la remisión del trastorno de insomnio y las variables asociadas al TDAH. El análisis de los resultados muestra una remisión del trastorno de insomnio a los 6 meses en el 72,4% de los casos, asociándose a una reducción de la severidad clínica del TDAH, así como a una mejoría de la comorbilidad psiquiátrica y de la calidad de vida relacionada con la salud.

Estos resultados concluyen que el trastorno de insomnio se presenta con una elevada prevalencia en los pacientes adultos con TDAH y que su tratamiento y remisión condicionan una mejor evolución clínica del TDAH, con una reducción de su severidad y de su comorbilidad psiquiátrica, así como una mejoría de la calidad de vida. Estos resultados pueden contribuir a una mejor aproximación clínica a ambos trastornos, cuya compleja interacción no ha sido todavía bien definida.

ABSTRACT

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by inattention and/or hyperactivity-impulsivity behavior that interfere with daily life activities. ADHD frequently persists into adulthood up to 65% with a prevalence ranging between 2.5-3%.

Insomnia is the most prevalent sleep disorder in our society, characterized by difficulty in sleep-onset, sleep maintenance, or early awakening, causing daily significant discomfort or clinical impairment. These occurs at least three nights a week for a minimum of three months.

In the last decades there has been an increased scientific interest in study the relationship between ADHD and insomnia. In children several research has been published; however, few studies have been conducted on this issue and their results are heterogeneous in adult ADHD.

Therefore, the objective of this doctoral thesis is to increase the knowledge of the insomnia disorder in adults with ADHD. This includes describe the prevalence of insomnia disorder as well as the set of associated clinical and sociodemographic variables. Also, to analyze the relationship between these variables and the remission of the insomnia disorder through a longitudinal study.

The first study points to a high prevalence of insomnia disorder (44.4%) in adult ADHD. The results shows that insomnia disorder is associated with greater ADHD clinical severity and, medical and psychiatric comorbidity, especially with mood disorders, anxiety disorders, personality disorders and substance use disorders. Likewise, it is also related to the ADHD combined presentation and poorer health-related quality of life. On the contrary, stimulant drugs or the pharmacological ADHD treatment stability are associated with a lower prevalence of insomnia disorder.

The second study evaluated longitudinally the relationship between the insomnia disorder remission and the ADHD associated variables. The results

show a 72.4% remission of the insomnia disorder at 6 months, associated with an ADHD clinical severity reduction, as well as an improvement of the psychiatric comorbidity and health-related quality of life.

It can be concluded that insomnia disorder is high prevalent in adult ADHD, and its treatment and remission determine a better clinical ADHD evolution, associating ADHD severity and psychiatric comorbidity reduction, as well as an improvement of quality of life. These results may contribute to a better clinical approach to both disorders, whose complex interaction has not yet been well fixed.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) EN ADULTOS

1.1. Introducción histórica al TDAH en adultos

La primera descripción del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) publicada en una revista científica data el año 1902. *Sir* George F. Still (1868-1941) reportó una serie de 43 casos de niños que presentaban un déficit de control moral y una conducta frecuentemente agresiva, desafiante e indisciplinada asociando además un exceso de pasión emocional y carencias en la atención sostenida que les dificultaba aprender de las consecuencias de sus actos¹. En resumen, graves problemas para mantener la atención y controlar la conducta que, tras ser publicados en la prestigiosa revista *Lancet*, marcaron un hito en la historia de este trastorno.

Sin embargo, las primeras referencias históricas datan de 1775, año en el que el prominente médico alemán Melchior Adam Weikard publicó el capítulo de su tratado de medicina dedicado a los déficits de atención (*attentio volubilis*). Recientemente se ha documentado ésta como la primera descripción del TDAH en la literatura médica². Años más tarde, *Sir* Alexander Crichton publicaría en 1798 un compendio sobre los trastornos mentales en el que se aporta una nueva descripción de los trastornos atencionales altamente compatible con la conceptualización actual del TDAH³.

Una nueva referencia histórica del TDAH la encontramos en la publicación, por parte del Dr. Heinrich Hoffman en 1845, de un relato infantil ilustrado titulado *Der Struwwelpeter*⁴, en el que se muestra la interferencia de los síntomas de hiperactividad-impulsividad en un joven mientras come con sus padres.

A lo largo del último siglo, el TDAH ha sufrido sucesivos cambios en su denominación. Inicialmente designado *Trastorno de conducta postencefálico* como consecuencia de la sintomatología residual que, en forma de déficits cognitivos, inestabilidad emocional, dificultades del aprendizaje, alteraciones del sueño y

pobre inhibición motora fue observada en niños supervivientes de la epidemia de encefalitis que afectó a Estados Unidos de 1917 a 1928³. En 1932 Kramer y Pollnow hacen referencia al *Trastorno hiperquinético con predominio de inquietud motora diurna*, en contraste con la descrita en los cuadros postencefálicos, siendo redefinido en 1957 por Denhoff como *Trastorno del impulso hiperquinético* desde una perspectiva organicista que entendía que disfunciones talámicas eran responsables de un exceso de estimulación cerebral⁵.

A esta nueva aproximación al TDAH seguiría la descripción por parte de Strauss del *Síndrome de daño cerebral mínimo* que aglutinaba síntomas de impulsividad, perseverancia, hiperactividad, hipoprosexia y déficits cognoscitivos⁶. En la década de 1960 adquiere énfasis la concepción de que se trata de un trastorno de base biológica consecuencia de un daño cerebral, adquiriendo la denominación de *Disfunción cerebral mínima*⁴. Para Clements se trata de pacientes sin discapacidad intelectual, pero con dificultades de percepción y conceptualización, del lenguaje, de la memoria y del control de la impulsividad⁷.

Douglas sitúa en la década de 1970 el déficit de atención como síntoma nuclear de la disfunción cerebral mínima adquiriendo la denominación de *Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad* tras la publicación de la tercera edición del *Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association* (DSM-III)⁸ en 1980.

En el año 1987 la nueva edición del DSM-III-R⁹ sitúa a la hiperactividad y a la inatención en igualdad de prominencia al establecer la denominación de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. Posteriormente el DSM-IV¹⁰(2000) establecerá la diferenciación de tres subtipos de TDAH: el subtipo inatento, el hiperactivo-impulsivo y el combinado.

Finalmente, en 2013, la quinta edición del DSM¹¹ mantiene la misma denominación, si bien modifica los criterios ampliando el rango de edad de presentación de síntomas en la infancia de los 7 a los 12 años y disminuyendo el número necesario de síntomas para considerar su persistencia en la edad adulta de 6 a 5 síntomas, de los 9 que se describen de inatención y de hiperactividad/impulsividad. Asimismo, se ha remplazado el concepto de subtipos descritos en el DSM-IV por el de presentación y se ha incluido al TDAH en el capítulo de Trastornos del Neurodesarrollo.

1.2. Epidemiología del TDAH en adultos

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad es el trastorno del neurodesarrollo más frecuentemente diagnosticado en niños, con una prevalencia estimada en población infanto-juvenil de en torno al 5,3-5,9%^{12,13}.

Si bien algunos estudios han reportado un incremento progresivo de la prevalencia del diagnóstico y tratamiento del TDAH en países como Reino Unido¹⁴, Canadá¹⁵ o Estados Unidos¹⁶, las cifras de prevalencia del TDAH no reportan cambios significativos en las últimas tres décadas, relacionándose estos incrementos con cambios tanto en la práctica clínica como en su registro administrativo¹⁷.

De hecho, tras analizar la prevalencia mundial del TDAH a lo largo de prácticamente tres décadas (de 1985 a 2012) se ha observado que la prevalencia del trastorno se ha mantenido estable en el tiempo¹⁷. El incremento detectado en las ratios de diagnóstico y de tratamiento se relacionarían con un mayor acceso al diagnóstico gracias a una mayor sensibilización hacia el trastorno por parte de los clínicos, así como a los cambios que esto ha supuesto en la práctica clínica, permitiendo detectar un mayor número de casos que hasta entonces no eran identificados.

Igualmente, se ha observado que la prevalencia del TDAH es homogénea en los distintos continentes y regiones, no describiéndose diferencias significativas en las distintas áreas geográficas una vez aplicadas técnicas de meta-regresión que permiten corregir la variabilidad atribuible a las diferencias metodológicas y de uniformidad en el criterio diagnóstico, así como la condicionada por la fuente de la cual se obtenía la información para el diagnóstico o por la aplicación del criterio diagnóstico de interferencia funcional¹⁸.

La persistencia de los síntomas en la edad adulta se sitúa en el 65% de los casos¹⁹, siendo estimada la prevalencia en población adulta en el 2,58%²⁰. Si bien los estudios longitudinales informan de una disminución progresiva en el número de síntomas al llegar a la edad adulta, en el 15% persisten la totalidad de los criterios diagnósticos que presentaban en la infancia, mientras que en el 40-60% se observa una reducción parcial en el número de síntomas²⁰.

En cuanto al género, se ha observado que la prevalencia del TDAH es mayor en el masculino que en el femenino, con una ratio de 2,3 niños por cada niña^{13,21}, diferencia que tiende a ajustarse hasta 1,5 hombres por cada mujer en la edad adulta.

Este retraso en el diagnóstico de las niñas y mujeres se explicaría por la detección más precoz durante la infancia de las presentaciones hiperactiva y combinada– más externalizantes y característicamente más frecuentes en el varón – en comparación con la presentación inatenta, más habitual en el sexo femenino y que suele pasar desapercibida en el entorno académico y familiar^{13,22}. No obstante, este sesgo de detección disminuye progresivamente con la edad debido al incremento de la repercusión que la sintomatología como la aparición de la comorbilidad tienen en la vida del paciente²³.

Precisamente, tal y como se expondrá más adelante, el retraso en el diagnóstico del TDAH se ha relacionado con un incremento en el riesgo de mortalidad, con un riesgo relativo ajustado de hasta 4,25 si el diagnóstico se realiza más tarde de los 18 años²⁴ y de hasta 8,29 en caso de concurrir distintas comorbilidades²⁵.

1.3. Etiopatogenia

1.3.1. Bases genéticas del TDAH

El TDAH es un trastorno complejo y heterogéneo cuya etiología se encuentra condicionada por la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales.

Los estudios genéticos realizados tanto en gemelos como en familias y pacientes adoptados confirman la existencia de esta asociación genética, y estiman que el incremento del riesgo de presentar TDAH es entre 5 y 10 veces mayor en aquellos familiares de primer grado comparado con la población general^{26,27}.

De esta forma, los estudios realizados en gemelos sitúan la heredabilidad del TDAH entre el 60-90% tanto en población infantil como adulta^{28,29}.

Un reciente estudio internacional que analizó 20.000 muestras de ADN de pacientes con TDAH identificó múltiples variantes genéticas de riesgo que confirmarían que el TDAH es un trastorno poligénico³⁰. La combinación de estas variantes genéticas, que por sí solas suponen un bajo impacto, incrementaría el riesgo de padecer el trastorno. A su vez, estas mismas variantes poligénicas se asociarían con un mayor riesgo de presentar otras patologías psiquiátricas³¹⁻³³.

En los estudios de genes candidatos se han identificados múltiples variantes de riesgo genético relacionadas o próximas a la codificación de los transportadores serotoninérgicos (5HTT) y dopaminérgicos (DAT1 y SLC6A3) y del receptor serotoninérgico HTR1B y dopaminérgicos (DRD4 y DRD5), así como de la proteína reguladora de la vesícula sináptica SNAP25³⁴.

Por su parte, los estudios de asociación del genoma completo (*Genome-wide association studies*; GWAS) han permitido identificar otras variantes genéticas de riesgo (ver Tabla 1) y cuantificar que cerca del 40% de la variabilidad genética del TDAH es debida a variantes comunes (frecuencia de presentación superior al 5%), identificando 27 *loci* asociados³⁵⁻³⁸.

Finalmente, se ha relacionado el TDAH con variaciones en el número de copias del genoma (*CNVs*) con una prevalencia inferior al 1%²⁹ o con anomalías cromosómicas³⁹. Un reciente estudio comparó el ADN de aproximadamente 8.000 niños con TDAH y/o trastorno del espectro autista con 5.000 controles. En el grupo de pacientes con TDAH y autismo se identificó un incremento

significativo de alteraciones genéticas infrecuentes por truncamiento de proteínas en genes evolutivamente restringidos⁴⁰.

Si bien no ha podido definirse con claridad el *rol* que desempeñan en el origen o manifestación del trastorno, estas *CNVs* se han relacionado con genes codificadores de los receptores glutamatérgicos, nicotínicos y del neuropéptido Y. Así, se ha identificado duplicada su prevalencia en sujetos con TDAH y cuadruplicada cuando además se asociaba un bajo coeficiente intelectual⁴¹. Sin embargo, estas anomalías únicamente explicarían el 0,2% de la heredabilidad del TDAH⁴².

Tabla 1. Asociaciones genéticas relacionadas con un mayor riesgo de desarrollo de TDAH confirmadas en un metanálisis³⁵.

Gen	Elemento codificado	Variante/riesgo alélico	Odds ratio
DRD4	Receptor dopaminérgico D4	VNTR en el exón 3/ alelo de repetición 5	1,33
		VNTR en el exón 3/alelo de repetición 7	1,68
		Polimorfismo en promotor / alelo T	1,21
DRD5	Receptor dopaminérgico D5	Repetición de dinucleótido/alelo 148 -bp	1,23
DAT1	Transportador dopaminérgico	VNTR en el exón 8/alelo de repetición 3	1,25
		VNTR en UTR-3/alelo de repetición 10	1,17
		Polimorfismo en 3'-UTR/alelo G	1,2
5HTT	Transportador serotoninérgico	5HTTLPR/alelo largo	1,31
HTR1B	Receptor serotoninérgico 1B	Polimorfismo en el exón 1/ alelo G	1,11

bp: par de bases; *UTR*: Región no traducida; *VNTR*: Número variable de repeticiones en tándem. Obtenido de Banaschewski *et al.* (2017)³⁵.

1.3.2. Factores ambientales relacionados con el TDAH

Se han identificado múltiples factores de riesgo ambiental relacionados con la etiopatogenia del TDAH, especialmente en el periodo prenatal³⁴. Así, se ha observado un incremento del riesgo de TDAH con la exposición durante el embarazo a sustancias químicas como los colorantes artificiales^{43,44} o el ftalato⁴⁵, a toxinas ambientales tales como el plomo, los bifelinos, los organofosfatos o los policlorados⁴⁶, o a fármacos como el paracetamol^{47,48} o el ácido valproico⁴⁹.

Estudios poblacionales han permitido identificar otros factores de riesgo perinatal como la prematuridad⁵⁰ y el bajo peso al nacer⁵¹, que incrementarían tres veces la probabilidad de presentar un TDAH, así como la presencia de hipertensión durante el embarazo⁵² o complicaciones como la preclamsia⁵³. También se han asociado con un mayor riesgo algunos déficits nutricionales como en el caso de la vitamina D durante el embarazo⁵⁴, que lo incrementaría un 50%, o bien del hierro^{55,56} y del ácido graso poliinsaturado omega-3⁵⁷ en el caso de jóvenes con TDAH.

Algunos estudios también ponen en relación factores psicosociales adversos como la privación materna temprana en la infancia, la pertenencia a una clase social baja, o bien antecedentes psiquiátricos, de abuso de sustancias o de criminalidad en los padres⁵⁸. Sin embargo, algunos autores^{23,59,60} señalan que el factor ambiental está condicionado por la interacción genética, de tal forma que la predisposición genética propiciaría el impacto que tiene el componente ambiental en el incremento del riesgo de desarrollo del TDAH.

Este modelo de interacción gen-ambiente se ha sugerido en distintos metaanálisis que han estudiado la exposición prenatal al tabaco, habiéndose observado que esta exposición incrementa un 50% el riesgo de padecer TDAH^{61,62}. Sin embargo, esta asociación entre el consumo de tabaco y TDAH desaparece cuando se consideran los antecedentes familiares de TDAH. Ello indicaría que la asociación estaría mediada por la presencia de factores genéticos que incrementarían tanto el riesgo de tabaquismo como de TDAH³⁴.

Algunas variantes genéticas ya han sido identificadas como mediadoras de esta interacción, como por ejemplo la variante 5-HTTLPR, una región polimórfica implicada en la relación entre el estrés y el complejo sintomático de la hiperactividad-impulsividad⁶³.

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico del TDAH es eminentemente clínico, no existiendo hasta la fecha biomarcadores o pruebas de neuroimagen con una sensibilidad y especificidad adecuada como para remplazar al criterio clínico.

El proceso diagnóstico se fundamenta en la minuciosa exploración de la presencia de los síntomas que definen los criterios diagnósticos descritos en el DSM-5 (Tabla 2) así como en la realización de un adecuado diagnóstico diferencial que siempre debe incluir la necesaria evolución longitudinal del trastorno desde la infancia, descartando cualquier otra patología médica o psiquiátrica que pueda explicar mejor la sintomatología.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del TDAH establecidos por el DSM-5.

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

1. *Inatención*

Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:

Nota: Los síntomas no son sólo una manifestación del comportamiento de oposición, desafío, hostilidad o fracaso para comprender las tareas o instrucciones. Para adolescentes mayores y adultos (a partir de 17 años), se requiere un mínimo de 5 síntomas.

- a. Con frecuencia falla en prestar la debida atención a los detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (por ejemplo, se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión).
- b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (por ejemplo, tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o lectura prolongada).
- c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente (por ejemplo, parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente).
- d. Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (por ejemplo, inicia tareas pero se distrae rápidamente y se evade con facilidad).
- e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades (por ejemplo, dificultad para gestionar tareas secuenciales; dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden; descuido y desorganización en el trabajo; mala gestión del tiempo; no cumple los plazos).

- f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (por ejemplo, tareas escolares o quehaceres domésticos; en adolescentes mayores y adultos, preparación de informes, completar formularios, revisar artículos largos).
- g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (por ejemplo, materiales escolares, lápices, libros, instrumentos, billetero, llaves, papeles de trabajo, gafas, móvil).
- h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos (para adolescentes mayores y adultos, puede incluir pensamientos no relacionados).
- i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas (por ejemplo, hacer las tareas, hacer las diligencias; en adolescentes mayores y adultos, devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas).

2. Hiperactividad e impulsividad

Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:

Nota: Los síntomas no son sólo una manifestación del comportamiento de oposición, desafío, hostilidad o fracaso para comprender las tareas o instrucciones. Para adolescentes mayores y adultos (a partir de 17 años), se requiere un mínimo de 5 síntomas.

- a. Con frecuencia juguetea o golpea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento.
- b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (por ejemplo, se levanta en clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, en situaciones que requieren mantenerse en su lugar).
- c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. (Nota: En adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto.).
- d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.
- e. Con frecuencia está «ocupado», actuando como si «lo impulsara un motor»(por ejemplo, es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto durante un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos).
- f. Con frecuencia habla excesivamente.
- g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta (por ejemplo, termina las frases de otros; no respeta el turno de conversación)
- h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno (por ejemplo, mientras espera una cola).
- i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (por ejemplo, se mete en las conversaciones, juegos o actividades; puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen los otros).

B. Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.

C. Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (por ejemplo, en casa, en el colegio o el trabajo; con los amigos o familiares; en otras actividades).

D. Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.

E. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias).

En función de los resultados se podrán clasificar las siguientes presentaciones:

- **314.01 (F90.2) Presentación combinada:** Si se cumplen el Criterio A1 (inatención) y el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses.
- **314.00 (F90.0) Presentación predominante con falta de atención:** Si se cumple el Criterio A1 pero no se cumple el criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses.
- **314.01 (F90.1) Presentación predominante hiperactiva/impulsiva:** Si se cumple el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) y no se cumple el Criterio A1 (inatención) durante los últimos 6 meses.

Especificar si:

- **En remisión parcial:** cuando previamente se cumplían todos los criterios, no todos los criterios se han cumplido durante los últimos 6 meses, y los síntomas siguen deteriorando el funcionamiento social, académico o laboral.

Especificar la gravedad actual:

- **Leve:** pocos o ningún síntoma están presentes más que los necesarios para el diagnóstico, y los síntomas solo producen deterioro mínimo del funcionamiento social o laboral.
 - **Moderado:** Síntomas o deterioros funcionales presentes entre *leve* y *grave*.
 - **Grave:** Presencia de muchos síntomas aparte de los necesarios para el diagnóstico o de varios síntomas particularmente graves, o los síntomas producen deterioro notable del funcionamiento social o laboral.
-

1.4.1. *Instrumentos de evaluación clínica del TDAH en el adulto*

En la evaluación psicométrica del TDAH existe un amplio número de instrumentos validados en español que son de gran utilidad en el proceso de evaluación diagnóstica del TDAH. Se incluyen entrevistas semiestructuradas, escalas y cuestionarios que permiten explorar la sintomatología del TDAH tanto en el momento actual como de forma retrospectiva, a la vez que también pueden ser de ayuda en la evaluación de su comorbilidad psiquiátrica o de la calidad de vida del paciente.

Entre las principales entrevistas diagnósticas caben destacar dos: la DIVA-5 y la CAADID I y II:

1. **Entrevista Diagnóstica del TDAH en adultos DIVA-5**^{64,65}: se trata de una entrevista diagnóstica estructurada que permite la evaluación durante la infancia y la edad adulta de cada uno de los 18 síntomas que forman parte de los criterios necesarios para el diagnóstico del TDAH. La entrevista proporciona una lista de ejemplos concretos y realistas, sobre conductas actuales o retrospectivas (infancia), así como ejemplos de los tipos de disfunción comúnmente asociados a los síntomas en cinco áreas de la vida diaria: trabajo y educación, relaciones y vida en familia, contactos sociales, tiempo libre y hobbies, y seguridad en sí mismo y autoimagen.
2. **CAADID I y II, *Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV***^{66,67}: la CAADID I es una entrevista semiestructurada que se utiliza para realizar la historia clínica detallada, especialmente en el desarrollo psicoinfantil. Se centra en la información relativa al desarrollo desde la infancia y adolescencia hasta la vida adulta, incluyendo la historia escolar, familiar, psiquiátrica, relaciones sociales e historia laboral. La segunda parte de la entrevista, la CAADID II, incluye los criterios diagnósticos del TDAH según el DSM-IV. De esta forma, permite explorar la presencia de los síntomas y criterios diagnósticos de la infancia y de la edad adulta.

Entre las principales escalas y cuestionarios que permiten evaluar la presencia actual y en la infancia de los síntomas del TDAH, así como su gravedad o severidad, son de uso extendido:

1. **ADHD Rating Scale (ADHD-RS)**⁶⁸: es una escala de 18 ítems que valora los criterios diagnósticos del TDAH según el DSM-IV y puede emplearse para evaluar la gravedad clínica. Cada uno de los ítems se puntúa de 0 (nunca o casi nunca) hasta un 3 (muy frecuentemente) y sirve para determinar la presencia e intensidad de cada uno de los síntomas. Este cuestionario puede ser administrado tanto al paciente como a un familiar directo.
2. **Wender Utah Rating Scale (WURS)**⁶⁹: es una escala de 61 ítems autoadministrada, con buena consistencia interna y estabilidad temporal que permite evaluar la presencia de síntomas del TDAH en la infancia y adolescencia del paciente adulto. Los adultos requieren recordar los síntomas de su propia infancia de forma retrospectiva. Cada síntoma se puntúa del 1 al 4. De los 61 ítems, 25 presentan empíricamente una mayor validez para discriminar TDAH *versus* no TDAH.
3. **Clinical Global Impression - Severity scale (CGI-S)**⁷⁰: consiste en una escala de 7 puntos que permite evaluar la severidad clínica y que requiere que el clínico califique la gravedad del trastorno en el momento de la evaluación, considerando toda la experiencia clínica con el paciente. La gravedad del trastorno mental se califica en: 1, mejoría muy significativa; 2, mejoría significativa; 3, leve mejoría; 4, sin cambios; 5, leve empeoramiento; 6, mucho peor; 7, marcadamente peor.
4. **Clinical Global Impression - Improvement scale (CGI-I)**⁷⁰: consiste en una escala de 7 puntos que permite evaluar la mejoría clínica del paciente en relación con su estado basal. Requiere que el evaluador califique la mejoría del trastorno en el momento de la evaluación, considerando toda la experiencia clínica con el paciente. La mejoría del trastorno mental se califica en 1, normal, no enfermo; 2, dudosamente enfermo; 3, levemente enfermo; 4, moderadamente enfermo; 5, marcadamente enfermo; 6, gravemente enfermo; 7, entre los pacientes más extremadamente enfermos.

En relación con la comorbilidad psiquiátrica y la calidad de vida relacionada con la salud existen un amplio repositorio de escalas e instrumentos que permiten su evaluación. Por asociar buenas cualidades psicométricas y encontrarse en validadas en español destacan las siguientes:

1. **The Structured Clinical Interview for DSM (SCID-I)**⁷¹: es una entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV, es decir, se centra en trastornos clínicos y otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica. Consta de dos tipos de entrevista, en la primera se hace una exploración del sujeto, de su entorno y de sus problemas clínicos; la segunda agrupa seis entrevistas específicas destinadas a evaluar un tipo de trastorno del DSM-IV.
2. **The Structured Clinical Interview for DSM (SCID-II)**⁷²: es una entrevista diagnóstica semiestructurada para la evaluación de 10 trastornos de la personalidad del Eje II del DSM-IV, así como el trastorno depresivo de la personalidad y el trastorno pasivo-agresivo. Comienza con una breve revisión que caracteriza el comportamiento y las relaciones habituales del sujeto, proporcionando información sobre su capacidad de autorreflexión. Luego se consideran en forma sucesiva los 10 trastornos de personalidad específicos.

Ambas entrevistas diagnósticas SCID-I y SCID-II se administran actualmente de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por el DSM-5 a la espera de disponer de la validación al español de la nueva SCID-5⁷³.

3. **Inventario de la Depresión de Beck-II (BDI-II)**⁷⁴: es una escala autoaplicada diseñada para evaluar la gravedad de la sintomatología depresiva en la última semana a partir de 21 ítems. Cada uno de estos ítems dispone de cuatro opciones de respuesta (de 0 a 3) ordenadas de menor a mayor gravedad. La puntuación total varía de 0 a 63 puntos, considerando hasta 13 puntos ausencia de depresión y a partir de 29 depresión severa.
4. **Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI)**⁷⁵: consiste en un cuestionario que está diseñado específicamente para medir la ansiedad. Tiene dos escalas de autoevaluación para medir dos conceptos independientes de la ansiedad: estado y rasgo. La ansiedad estado se define como la condición emocional transitoria caracterizada por sentimientos subjetivos de tensión y aprensión. La ansiedad rasgo se define como una propensión ansiosa estable que hace percibir a las personas y las situaciones como amenazadoras, elevando así la ansiedad. Las dos escalas constan cada una de 20 ítems, que se puntúan con cuatro opciones de respuesta (de 0 a 3).

5. **Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)**⁷⁶: este instrumento permite medir la impulsividad a partir de tres categorías dimensionales: impulsividad cognitiva, impulsividad motora e impulsividad no planificada. Se trata de una escala autoaplicada que consta de 30 ítems.
6. **Cuestionario de salud SF-36**⁷⁷: Se trata de una escala genérica que permite evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y proporciona un perfil del estado de salud útil para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en la población general y en subgrupos específicos. Está compuesto por 36 preguntas (ítems) que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Los 36 ítems del instrumento cubren las siguientes escalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental.

1.5. Clínica del TDAH en adultos

1.5.1. *Manifestaciones clínicas del TDAH en el adulto*

El TDAH es un trastorno que se caracteriza por la presencia de síntomas de inatención y/o hiperactividad e impulsividad. Estos síntomas deben estar presentes siempre en la infancia y, como ya se ha referido, en aproximadamente dos de cada tres casos persistirán en la edad adulta^{19,20}.

El DSM-5 describe la inatención como desviaciones en la realización de tareas, falta de persistencia, dificultad para mantener la atención y tendencia a la desorganización que no se deben a un desafío o a una falta de comprensión¹¹. Desde el prisma neuropsicológico este déficit de atención se relaciona con alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, especialmente en la memoria de trabajo y en la planificación de tareas⁷⁸.

La hiperactividad se refiere a la actividad motora excesiva cuando no es apropiada, con jugueteos, golpes o locuacidad excesivos¹¹. Característicamente en el adulto, la hiperactividad puede internalizarse y manifestarse como una inquietud extrema y un nivel de actividad que cansa a las otras personas.

Por su parte, la impulsividad hace referencia a acciones que se producen precipitadamente en el momento, sin reflexión, y que pueden generar un perjuicio al individuo; la impulsividad refleja el deseo de recompensa inmediata o la incapacidad de retrasar la gratificación, conduciendo a la toma de decisiones relevantes sin tener en cuenta las consecuencias en el medio y largo plazo¹¹.

Estos síntomas afectan a dos o más dominios de la vida del paciente (académico, social, laboral, personal, etc.) generando una evidente disfunción que suele traducirse en dificultades en el ámbito académico o laboral, problemas de adaptación social o de baja autoestima.

Como queda reflejado en la Tabla 2, se han definido tres presentaciones de TDAH en función de los síntomas preponderantes: presentación predominantemente con falta de atención, presentación hiperactiva/impulsiva y presentación combinada. La severidad del TDAH no está condicionada por el tipo de presentación sino por la repercusión que la intensidad de los síntomas causan en la funcionalidad y en la vida del paciente²².

Precisamente, los resultados de un exhaustivo metaanálisis publicado por Willcutt *et al.* (2012)¹³ identificó que los síntomas de inatención presentan una asociación con el fracaso en el ámbito educativo, baja autoestima, peor adaptación laboral y de la funcionalidad general. Por su parte, los síntomas de hiperactividad/impulsividad se relacionan con mayor rechazo social, violencia, conductas de riesgo al conducir y un incremento en la probabilidad de sufrir lesiones por accidentes.

En la evolución longitudinal del TDAH se observa una tendencia a la disminución —y en algunos casos remisión— de la sintomatología hiperactiva al llegar a la edad adulta. La impulsiva puede atenuar su intensidad, persistiendo más característicamente la inatención⁷⁹. Paralelamente a partir de la adolescencia emerge la comorbilidad psiquiátrica y médica del TDAH, que suele manifestarse con mayor prevalencia y severidad en el periodo adulto⁸⁰.

Tanto la propia sintomatología del trastorno, como su disfunción y comorbilidad, no impactan únicamente en el paciente, sino también afectan negativamente a su entorno familiar y social, deteriorándolo²³. La estigmatización del TDAH se presenta con frecuencia a lo largo de la vida de quien lo padece, generando un impacto negativo tanto en la esfera social como en el abordaje clínico del trastorno⁸¹.

Paralelamente, supone también un problema de salud pública repercutiendo un coste al sistema de salud de entre 9.860€-14.483€ extra por paciente en los Países Bajos⁸², con un impacto en la economía global de 143-266 billones de dólares en el caso de Estados Unidos⁸³.

1.5.2. Comorbilidad psiquiátrica y médica asociada al TDAH

1.5.2.1. Comorbilidad psiquiátrica

La comorbilidad psiquiátrica se presenta con una elevada prevalencia en el TDAH tanto en la infancia como en la edad adulta. Mientras en la infancia y en la temprana edad adulta algunos autores la sitúan en el 80%⁸⁴, en el caso de los adultos se estima que cerca del 60-80% de los pacientes presentará como mínimo una comorbilidad psiquiátrica a lo largo de la vida^{34,80,85}.

Entre las comorbilidades más frecuentemente asociadas se encuentran el trastorno de ansiedad, el trastorno depresivo, el trastorno por uso de sustancias,

el trastorno bipolar y los trastornos del sueño. También se ha descrito una presentación comórbida con otros trastornos del neurodesarrollo —como el trastorno del espectro autista— y con los trastornos de personalidad.

El trastorno de ansiedad es la comorbilidad más frecuentemente reportada, presente en aproximadamente el 50% de los pacientes⁸⁶. Inversamente, los pacientes con ansiedad, y más específicamente con diagnóstico de trastorno de pánico o fobia social, presentan mayor incidencia de TDAH⁸⁷.

En relación con el trastorno depresivo, su prevalencia se estima en el 18,6-53,3% de los pacientes, pudiendo agravar la disfunción cognitiva característica del TDAH⁸⁸. Al igual que ocurre con el trastorno de ansiedad, de forma inversa el TDAH se asocia a elevadas tasas de depresión de entre el 9-16%⁸⁹.

El trastorno por uso de sustancias es otra comorbilidad muy frecuente en el adulto con TDAH, presente en aproximadamente el 30% de los pacientes⁸⁰, que asocian una elevada prevalencia de trastorno por uso de nicotina, alcohol, cocaína y cannabis entre otras sustancias. A modo ilustrativo, en esta población la tasa de dependencia a nicotina duplica la de la población general⁹⁰ y el riesgo de desarrollar un trastorno por dependencia a cannabis se encuentra incrementado por siete³³.

De hecho, el TDAH constituye en sí mismo un factor de riesgo para el inicio del consumo a edades más tempranas, se genera de forma más rápida la adicción, favorece el policonsumo de sustancias y se socia a una mayor dificultad para alcanzar la abstinencia sostenida⁹¹. La dirección bidireccional entre ambos trastornos ha sido bien establecida, incluyendo factores neurobiológicos, conductuales y genéticos³³.

Respecto al trastorno bipolar, la prevalencia de la comorbilidad se estima entre el 9,5 y el 21,2% en pacientes con TDAH⁸⁸ siendo más frecuente el subtipo II⁹². Esta comorbilidad se asociaría a un debut más temprano del trastorno bipolar, de hasta 5 o 6 años, así como a un acortamiento de los periodos de estabilidad, con mayor número de descompensaciones hacia ambos polos⁹³.

Los trastornos del sueño se asocian frecuentemente al TDAH. Algunos autores sugieren que entre el 25-50% de los adultos con TDAH presentan algún trastorno del sueño⁹⁴ y cerca del 80% síntomas relacionados con problemas del sueño^{95,96}.

Si bien los más frecuentemente reportados son el insomnio^{97,98} y los trastornos del ritmo circadiano^{99,100}, también se ha observado una prevalencia incrementada del síndrome de piernas inquietas⁹⁴, así como una mayor latencia y menor eficiencia del sueño⁹⁷.

En relación con el trastorno del espectro autista, ha sido reportado en aproximadamente un 20% de los adultos con TDAH⁸⁰, elevándose la presencia de rasgos autistas hasta el 60% de los casos¹⁰¹.

Por su parte, los trastornos de personalidad pueden estar presentes en aproximadamente el 50% de los adultos con TDAH, especialmente los del clúster B y C, llegando a asociar dos o más trastornos de personalidad el 25% de estos sujetos¹⁰². La concurrencia de estas dos entidades clínicas supone una mayor disfunción y se asocian a una peor respuesta al tratamiento con metilfenidato¹⁰².

Finalmente, otros trastornos que asocian una menor comorbilidad en adultos, con prevalencias inferiores al 3%, son los trastornos de la conducta alimentaria, el trastorno por control de impulsos y el trastorno oposicionista desafiante⁸⁰.

1.5.2.2. Comorbilidad médica

El TDAH también se ha correlacionado con un incremento del riesgo de presentar comorbilidad con patología médica.

Distintos estudios y metanálisis señalan un riesgo incrementado de padecer sobrepeso y obesidad. Esta mayor probabilidad de presentar obesidad sería tres veces mayor en los pacientes con TDAH comparado con sus hermanos o primos¹⁰³. Un metaanálisis que incluyó 700.000 participantes reportó que el riesgo de sobrepeso u obesidad estaba incrementado un 20% en niños y adolescentes con TDAH no tratados comparado con la población general, incrementándose este riesgo hasta el 50% en adultos¹⁰⁴.

Otro metaanálisis, que incluyó a cerca de 180.000 sujetos, reveló un porcentaje similar (40% en pacientes con TDAH no tratado) si bien este incremento del riesgo de obesidad desaparecía en el grupo de sujetos con TDAH en tratamiento farmacológico¹⁰⁵. Inversamente se ha observado que en las madres obesas, el sobrepeso supone un factor de riesgo para el desarrollo de TDAH en el hijo¹⁰⁶.

Dos estudios realizados a partir de cohortes nacionales nórdicas indican que la presencia de asma se asociaría a un incremento del 45% en probabilidad de presentar TDAH¹⁰⁷, y a su vez, tras estudiar más de un millón de casos, la presencia de asma en la madre implica un incremento del 40% en el riesgo de desarrollo de un TDAH en el hijo¹⁰⁸.

La relación entre la diabetes y el TDAH ha sido descrita por diversos autores. Los adultos con TDAH presentan un riesgo tres veces incrementado de padecer diabetes mellitus tipo 2¹⁰⁹, incrementándose este riesgo hasta el 70% en el segmento de edad entre 50 y 64 años¹¹⁰.

En relación con otras patologías, el TDAH implicaría duplicar la prevalencia de espondilitis anquilosante, enfermedad tiroidea autoinmune y colitis ulcerosa, y aumentaría un 50% la probabilidad de asociar rinitis alérgica o dermatitis atópica¹¹¹.

Asimismo, se ha reportado un incremento del riesgo de epilepsia cuatro veces mayor que en la población general¹¹², la cual inversamente se asociaría a 2,5-2,7 mayor riesgo de presentar TDAH¹¹³. Paralelamente, el diagnóstico de psoriasis se asocia a una probabilidad de presentar TDAH un 30% mayor en varones, ascendiendo al 50% en el caso del sexo femenino¹¹⁴.

Finalmente, otros estudios han reportado un incremento tres veces mayor de presentar infecciones de transmisión sexual en adultos jóvenes con TDAH tras ajustar las variables demográficas, psiquiátricas y farmacológicas¹¹⁵. También se ha relacionado con mayor riesgo de hospitalización por procesos infecciosos¹¹⁶, cuatro veces mayor tasa de prescripción de fármacos médicos¹¹⁷, siendo el doble en el caso de la migraña, concretamente en el sexo femenino¹¹⁸.

1.5.3. Repercusión funcional del TDAH

El TDAH puede repercutir de forma muy negativa en la calidad de vida del paciente, especialmente cuando no reciben tratamiento³⁴. La esfera emocional y social son dos de las áreas que suelen encontrarse más afectadas por la repercusión del trastorno.

Se ha reportado una importante interferencia en la vida social, las actividades de ocio y la vida familiar¹¹⁹ asociada a significativas dificultades en la identificación de emociones y en la capacidad de empatizar de estos pacientes¹²⁰. La relación entre la severidad del TDAH y la disregulación emocional se ha confirmado en un reciente metaanálisis en el que se incluyeron 600 pacientes adultos¹²¹.

A su vez, el TDAH se ha asociado a una mayor tasa de muerte prematura condicionada principalmente por un incremento significativo de la ratio de mortalidad por causas de muerte no naturales, concretamente por accidentes de tráfico²⁴. Además, esta ratio aumenta de 1,86 a 4,25 dependiendo de si el diagnóstico del TDAH se realiza antes de los 6 años o después de los 18 años.

El retraso en la edad de diagnóstico, y consecuentemente en el acceso al tratamiento, implica un incremento de este riesgo de mortalidad en el sexo femenino y en aquellos pacientes que asocian comorbilidad, específicamente con los trastornos por uso de sustancias o con el trastorno negativista desafiante²⁴.

Resultados similares fueron obtenidos en un estudio posterior realizado en Suecia a partir de una cohorte de 2,6 millones de sujetos¹²², señalándose que la siniestralidad y los suicidios son las dos causas de muerte que se asocian a esta mortalidad precoz en adultos con TDAH.

Precisamente la relación entre el TDAH y los accidentes de tráfico ha sido estudiada por distintos autores, reportándose en un reciente metaanálisis que el riesgo de sufrir un accidente de tráfico grave está incrementado un 50% en esta subpoblación^{123,124}, si bien este riesgo se reduce un 41-49% cuando el paciente toma el tratamiento farmacológico del TDAH¹²³, específicamente metilfenidato¹²⁵.

También se ha observado un incremento del riesgo de lesiones accidentales, concretamente en el sexo femenino, con una probabilidad doble de requerir hospitalización¹²⁶. Esta mayor predisposición a sufrir lesiones accidentales podría incrementar la tasa de fallecimiento un 30%¹²⁷.

Por otra parte, se ha reportado una prevalencia cuatro veces mayor de intentos suicidio en pacientes con TDAH que podría elevarse hasta diez en el caso de asociar una comorbilidad psiquiátrica¹²⁸. Paralelamente, el riesgo de repetir la tentativa suicida se encontraría incrementado seis veces¹²⁹.

Además, se ha observado un mayor riesgo de conducta delictiva, duplicando la probabilidad de ser condenado por un delito e incrementado un 70% la de ingresar en un centro penitenciario¹³⁰. Por otra parte, también se observa que la probabilidad de ser víctima de violencia se eleva al 65%¹³¹.

Finalmente, señalar la repercusión en otras esferas: tras estudiar una muestra de 30.000 adultos, Breslau *et al.* (2012)¹³² reportó que el riesgo de no finalizar la enseñanza preuniversitaria se duplicaba en estos pacientes. También se ha reportado mayor tasa de embarazos no deseados, divorcio, desempleo, fracaso laboral y bajos ingresos económicos^{23,34}.

1.6. Tratamiento del TDAH

El tratamiento del TDAH en adultos es un tratamiento multimodal y multidisciplinar que comprende intervenciones psicoeducativas, psicoterapéuticas y farmacológicas. Idealmente, el plan terapéutico también debería incluir intervenciones en la pareja, en los familiares o en los allegados más próximos al paciente, considerando incluso la terapia sistémica familiar en aquellos casos en los que la disrupción del trastorno sea muy marcada⁵⁹.

1.6.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico del TDAH comprende los fármacos denominados estimulantes: metilfenidato y anfetaminas, y los no estimulantes: atomoxetina y guanfacina (Tabla 3). Distintos metaanálisis han demostrado la eficacia de estos fármacos en la reducción de la sintomatología del TDAH tanto en niños como en adultos^{133,134}.

Previo al inicio y elección del fármaco, siempre es necesario realizar una valoración individualizada de cada caso. Así, deberá considerarse la concurrencia de otras condiciones médicas o psiquiátricas, cómo se manifiesta el deterioro funcional a lo largo del día, el tiempo de respuesta del fármaco y la duración de su efecto, el potencial riesgo de abuso, la tolerancia de los efectos adversos e incluso la capacidad de adherencia al tratamiento por parte del paciente¹³⁵.

De forma previa a la introducción del tratamiento farmacológico, se recomienda recoger los antecedentes médicos personales y familiares del paciente, prestando especial atención a los cardiovasculares. A su vez, debe registrarse el peso y la talla (esta última en niños y adolescentes) y realizar un control de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca³⁵.

Fármacos estimulantes

Los fármacos estimulantes (metilfenidato y anfetaminas) se consideran el tratamiento farmacológico de primera elección para el TDAH en adultos. Distintos metaanálisis, guías, consensos internacionales y ensayos clínicos avalan esta elección^{59,136,137}, considerando su buen perfil de tolerancia y el mayor tamaño de efecto que presentan en comparación con los fármacos no estimulantes. En el caso de las anfetaminas se sitúa entre 0,72-1,07¹³⁶ en la edad adulta, mientras que en el metilfenidato entre 0,42-0,72¹³⁶.

El metilfenidato actúa como inhibidor de la recaptación de dopamina y, en menor medida, de la noradrenalina, mostrando también actividad sobre el receptor dopaminérgico DRD1 y los sistemas colinérgico, serotoninérgico e histaminérgico¹³⁸. Se recomienda una dosis de 1mg/kg/día, existiendo una gran variedad de formulaciones en las que varía tanto la duración del efecto (desde 4 horas en la formulación de liberación rápida hasta las 12 horas en la presentación OROS) como en las curvas de biodisponibilidad (Tabla 3).

La lisdexanfetamina, única anfetamina comercializada actualmente en España, es un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, favoreciendo la liberación de dopamina en el espacio sináptico y bloqueando su degradación en el presináptico^{42,139}. La dosificación contempla desde los 30mg/día hasta 70mg/día y la duración aproximada del efecto es de 13 horas.

Los principales efectos adversos descritos en los fármacos estimulantes son el incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, así como la hiporexia y reducción de la duración del sueño¹⁴⁰⁻¹⁴³. Las complicaciones cardíacas graves son poco frecuentes^{141,144} con una presentación no superior al 0,2-0,4%¹⁴⁵.

Se ha observado que la adherencia al tratamiento es mayor en aquellas presentaciones de dosis única y acción prolongada, como el metilfenidato OROS o la lisdexanfetamina, frente a las de liberación inmediata que requieren varias administraciones a lo largo del día. También que el potencial de abuso es muy bajo, especialmente en las formulaciones de liberación modificada o de acción prolongada¹³⁵.

Fármacos no estimulantes

La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, especialmente indicado cuando los psicoestimulantes no son bien tolerados o se encuentran contraindicados¹³⁵. Asimismo, la atomoxetina es una buena alternativa terapéutica para los pacientes adultos que comórbidamente presentan trastorno bipolar, trastorno depresivo, trastorno de ansiedad o síndrome de Tourette¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

Múltiples metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados reportan de forma consistente que la atomoxetina presenta una aceptable eficacia y tolerancia, pero un menor tamaño de efecto que los fármacos estimulantes, siendo de 0,38-0,60 en la edad adulta¹⁵⁰⁻¹⁵³.

La dosificación recomendada en adultos es 40mg/día durante la primera semana, ajustando posteriormente la dosis hasta 80 o 100mg/día en función de la respuesta y tolerancia del paciente. La acción terapéutica tarda en comenzar un mínimo de entre tres y cuatro semanas, manteniéndose en el tiempo y pudiendo requerir hasta 6 meses para alcanzar su máximo efecto¹⁵⁴.

Los efectos adversos más frecuentes son los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos), mareos, cefalea, fatiga cambios de humor o estreñimiento, si bien ocurren de forma más intensa al inicio del tratamiento y posteriormente pueden atenuarse¹⁵⁵.

La guanfacina es un agonista alfa-adrenérgico con indicación exclusiva en España en la infancia y en la adolescencia. La eficacia de la guanfacina es menor que la de los fármacos estimulantes, observándose una moderada mejoría principalmente de la sintomatología hiperactiva¹⁵⁶. Sin embargo, puede ser una buena alternativa para los casos que no hayan presentado respuesta a otras estrategias farmacológicas, o en aquellos pacientes que presenten tics¹⁵⁷ o bien trastornos de conducta comórbidos¹⁵⁸.

En niños, el tamaño del efecto es equiparable al de la atomoxetina^{152,159}, y en adultos, recientes ensayos clínicos reportan un buen perfil de eficacia y seguridad^{160,161}. De hecho, en algunos países como Japón se ha aprobado su indicación en adultos, mientras en otros se emplea de forma coadyuvante a los estimulantes^{152,162}.

La dosis inicial recomendada es de 1mg/día aumentándose en incrementos de no más de 1mg por semana, siendo las dosis habituales en niños 1-4mg/día y en adolescentes 1-7mg/día. Aunque de forma infrecuente, debido a su acción de corta duración, puede causar como efecto adverso somnolencia o hipotensión¹⁶³⁻¹⁶⁵.

Los pacientes que no han respondido al tratamiento con estimulantes, atomoxetina o a guanfacina podrían responder a fármacos que se emplean fuera de indicación en el tratamiento del TDAH como son los antidepresivos tricíclicos, el bupropion o el modafinilo¹⁶⁶.

El bupropion ha sido estudiado en seis ensayos clínicos en niños y otros seis en adultos. Los resultados, recogidos en dos revisiones sistemáticas, revelaron un efecto positivo bajo-moderado sobre la sintomatología cuando se emplearon

dosis altas (400-450mg/día)^{166,167}, sugiriendo la evidencia que la eficacia del bupropion es inferior a la de los psicoestimulantes y es similar o inferior a la de la atomoxetina^{168,169}.

Respecto al modafinilo, los resultados obtenidos en un ensayo clínico de fase 3 mostraron una alta tasa de discontinuación del tratamiento (47%) condicionada por altas tasas de efectos adversos (86%) consecuencia probable de la necesidad de uso de dosis altas (210-510 mg/día)¹⁷⁰.

Tabla 3. Fármacos aprobados para el tratamiento del TDAH.

Fármaco	Mecanismo de acción	Liberación	Duración del efecto	Dosis recomendada
ESTIMULANTES				
Anfetaminas (lisdexanfetamina)	Incrementa los niveles de dopamina (Dp) y noradrenalina (NA) en el espacio sináptico inhibiendo los transportadores de Dp y NA. Incrementa las vesículas de Dp inhibiendo VMAT-2. Inhibe la monoaminoxidasa e interactúa con los sistemas colinérgico, histaminérgico, opioide y glutamatérgico.	Prolongada	13h	30-70mg/día
Metilfenidato	Incrementa los niveles de dopamina y noradrenalina en el espacio sináptico inhibiendo los transportadores de Dp y NA. Redistribuye VMAT-2. Acción agonista en el receptor histaminérgico _{1A} .	Inmediata	4h	1mg/kg/día
		Modificada (Pellets [®]) 50:50	8h	1mg/kg/día
		Prolongada (Pellets [®]) 50:50	8h	1mg/kg/día
		Prolongada (Diffucaps [®]) 30:70	8h	1mg/kg/día
		Prolongada (OROS [®])	12h	1mg/kg/día

Tabla 3. Fármacos aprobados para el tratamiento del TDAH. Continuación.

NO ESTIMULANTES				
Atomoxetina	Inhibidor selectivo del transportador de NA; Incrementa los niveles de dopamina y noradrenalina en el espacio sináptico del córtex prefrontal	Prolongada	24h	1,2mg/Kg/día
Guanfacina	Estimula los receptores postsinápticos α_{2A} -adrenérgicos	Prolongada	24h	0,05-0,12 mg/kg/día

VMAT-2: transportador vesicular de monoaminas 2. Adaptado de S. Cortese *et al.* (2020)¹³⁷.

Recomendaciones para el abordaje farmacológico

La última actualización de la guía NICE (2018)¹⁷¹ como el *European Consensus* de 2019⁵⁹ recomiendan el uso de los estimulantes como fármacos de primera elección en población adulta, priorizando las formulaciones de larga duración frente a las de acción corta o intermedia.

En el caso de la guía NICE sitúa en igualdad de rango como opción farmacológica de inicio al metilfenidato como a la lisdexanfetamina. En caso de no percibirse una adecuada mejoría o presentar mala tolerancia, debería suspenderse el tratamiento e iniciar el otro fármaco estimulante que no hubiera sido prescrito.

La atomoxetina o la guanfacina se reservan para aquellos casos en los que la tolerancia a los fármacos estimulantes no haya sido adecuada, o bien en los que persistan los síntomas a pesar del tratamiento con fármacos estimulantes.

En relación con la comorbilidad psiquiátrica, el *European Consensus* recomienda un abordaje conjunto de ambas patologías en los casos de trastorno de ansiedad o depresión moderada, inestabilidad emocional o trastorno por uso de sustancias.

En este último, aconseja evitar las formulaciones de liberación inmediata de fármacos estimulantes por el riesgo de abuso o mal uso que pudiera darse. Por el contrario, recomienda ensayar dosis plenas de fármacos estimulantes de liberación prolongada y mantener el tratamiento a largo plazo, pues se indica una mejor adherencia y una reducción del riesgo de recaída en el consumo.

Finalmente, en el caso de trastornos psicóticos, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor severo o trastorno de ansiedad severo la recomendación que establece es la de priorizar estabilizar la comorbilidad de forma previa al inicio del tratamiento específico del TDAH.

1.6.2. Tratamiento no farmacológico

El abordaje no farmacológico del TDAH en adultos se encuentra justificado por diversos motivos²³. En primer lugar, algunos pacientes pueden presentar una respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico bien sea porque presentan una insuficiente mejoría sintomática, por asociar efectos adversos que son mal tolerados o bien por la combinación de ambas condiciones.

En segundo lugar, a pesar del tratamiento farmacológico puede no lograrse una mejoría adecuada u óptima en los dominios afectados por el TDAH. Finalmente, el tratamiento farmacológico puede no estar indicado en algunos pacientes que presenten patología médica que lo contraindique o bien porque la severidad de la presentación clínica del TDAH sea leve o subclínica.

Así, existen distintas estrategias no farmacológicas que van a incidir principalmente sobre la conducta, la cognición y la dieta.

La *terapia cognitivo-conductual* (TCC) en adultos tiene por objetivo ayudar al paciente a desarrollar e implementar una variedad de estrategias de afrontamiento y compensación sintomática que pueden ayudarlo a manejar las disfunciones asociadas con su trastorno¹⁷². Los aspectos centrales de este tipo de terapia son: comprender y modificar las distorsiones cognitivas, promover el uso de estrategias de afrontamiento e identificar y mejorar la gestión del estado de ánimo depresivo, los problemas de autoestima y la ansiedad comórbida¹⁷³.

Las estrategias planteadas se pueden dividir en tres categorías: el componente cognitivo, el componente emocional y una combinación de ambos. Las estrategias cognitivas incluyen la reestructuración cognitiva, la priorización, la organización, la gestión del tiempo y la procrastinación, la psicoeducación, la resolución de problemas, la gestión del dinero y las relaciones, y la atención plena. El aspecto emocional, por su parte, enfatiza la regulación emocional, el control de los impulsos, la autorregulación, el manejo de la ira y el estrés, la motivación, la autoestima y el respeto por uno mismo^{172,173}.

Los resultados publicados señalan que la TCC constituye un tratamiento eficaz a corto plazo para reducir los síntomas asociados al TDAH en el adulto¹⁷⁴, especialmente la inatención y la hiperactividad, las manifestaciones de ansiedad y los síntomas depresivos en población adulta. Esta mejoría de la sintomatología se ha observado tanto cuando la terapia se realiza de forma individual, así como cuando se realiza de forma grupal o telemáticamente¹⁷⁵. El efecto de la intervención se prolongaría incluso un año tras haber finalizado la terapia en la medida en que el paciente es capaz de implementar las estrategias adquiridas durante las distintas sesiones de TCC¹⁷².

Si bien la combinación de TCC junto al tratamiento farmacológico no ha demostrado aportar beneficios adicionales, su administración conjunta permitiría mejorar los déficits funcionales y potenciar el efecto del tratamiento farmacológico, incluso permitiendo reducir su dosis^{135,176}.

La *psicoeducación* es una intervención bien establecida y basada en la evidencia¹⁷⁷ que tiene por objetivo proporcionar tanto al paciente como a sus familiares la información que les permita comprender el TDAH y las dificultades que provoca. El hecho de facilitar esta información, ayuda al paciente a una mejor aceptación de su enfermedad, a resolver dudas y a evitar sentimientos de culpa. Algunos autores plantean la psicoeducación como una intervención independiente en los adultos con TDAH¹⁷⁸.

Otros abordajes no farmacológicos incluyen las intervenciones neurocognitivas (*neurofeedback*) o el *mindfulness*.

El *neurofeedback* consiste en una intervención no invasiva que utiliza técnicas adaptativas basadas en recompensas para normalizar elementos específicos del perfil electrofisiológico anómalo del paciente. Algunos ensayos clínicos aleatorizados han reportado mejorías leves de la inatención¹⁷⁹, mientras que un reciente metaanálisis en el que se incluyeron diez ensayos clínicos únicamente detectó una leve mejoría de la sintomatología hiperactiva/impulsiva¹⁸⁰. Ante la falta de resultados consistentes en el momento actual, se requieren nuevos estudios y ensayos clínicos para establecer la relación terapéutica de esta técnica con el TDAH²³.

Por otra parte, el *mindfulness* es una técnica que se ha incorporado actualmente a distintos modelos de tratamiento psicológico y que se centra en la observación de la realidad del momento presente con el objetivo de alcanzar la atención o consciencia plena¹⁸¹. Su empleo en adultos con TDAH ha reportado una mejoría de la sintomatología nuclear del TDAH similar a la obtenida con la psicoeducación¹⁸², y más recientemente un ensayo clínico señala que su combinación con el tratamiento farmacológico asociaría una mayor mejoría de la sintomatología TDAH, prolongándose el efecto hasta los 6 meses¹⁸⁰.

En relación con la dieta, algunos autores defienden que el suplemento con ácido graso poliinsaturado omega-3 se relacionaría con una leve mejoría de los síntomas del TDAH¹⁸³ si bien un reciente metaanálisis no reportó cambios significativos¹⁸⁴. La administración de probióticos para modular la microbiota intestinal ha sido planteada por distintos autores¹⁸⁵ entendiéndose que podría desempeñar un efecto coadyuvante al tratamiento farmacológico¹⁸⁶. De hecho, la reciente caracterización de esta microbiota en pacientes adultos¹⁸⁷ abre las puertas al diseño de probióticos específicos para esta subpoblación.

Igualmente, la actividad física también asociaría un efecto positivo en estos pacientes, condicionado principalmente por una mejoría de la ansiedad, depresión, conducta violenta y la disfunción social¹⁸⁸.

Finalmente, aunque sin evidencia robusta en el momento actual, la terapia lumínica se erige como una nueva estrategia de abordaje terapéutico¹⁸⁹ en consonancia con el planteamiento propuesto por algunos autores según el cual el TDAH y los trastornos del ritmo circadiano compartirían una base etiológica y genética común⁹⁹.

2. TRASTORNO DE INSOMNIO

2.1. Marco teórico y criterios diagnósticos

El DSM-5 define el trastorno de insomnio como una dificultad para conciliar o mantener el sueño durante un mínimo de tres noches a la semana a lo largo de un mínimo de tres meses. Estos síntomas deben generar un malestar clínicamente significativo o un deterioro en la esfera social, laboral, del comportamiento u otras áreas importantes del funcionamiento¹¹ (Tabla 4).

Una de las novedades que aportó el DSM-5 respecto al DSM-IV fue la supresión de las categorías insomnio primario e insomnio secundario poniendo de relieve la necesidad de una atención clínica específica del insomnio independiente de los problemas médicos, mentales o de otra índole que puedan concurrir. Con ello sigue las recomendaciones establecidas en la conferencia del National Institutes of Health (NIH) sobre el insomnio en 2005¹⁹⁰, introduciendo la nueva categoría diagnóstica «trastorno de insomnio», al igual que la tercera versión de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3)¹⁹¹.

Los criterios diagnósticos de insomnio establecidos por la ICSD-3 son muy similares a los del DSM-5. Para formular el diagnóstico se requiere una alteración del sueño nocturno (criterio A) con una repercusión diurna (criterio B). Además, el insomnio debe ocurrir al menos 3 noches a la semana durante un período de 3 meses para ser diagnosticado como un trastorno clínicamente relevante (Tabla 5).

Tabla 4. Criterios diagnósticos del Trastorno de insomnio establecidos por el DSM-5.

A. Predominante insatisfacción por la cantidad o la calidad del sueño, asociada a uno (o más) de los síntomas siguientes:

1. Dificultad para iniciar el sueño (en niños, esto se puede poner de manifiesto por la dificultad para iniciar el sueño sin la intervención del cuidador.)
2. Dificultad para mantener el sueño, que se caracteriza por despertares frecuentes o problemas para volver a conciliar el sueño después de despertar (en niños, esto se puede poner de manifiesto por la dificultad para volver a conciliar el sueño sin la intervención del cuidador)
3. Despertar pronto por la mañana con incapacidad para volver a dormir.

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

C. La dificultad del sueño se produce al menos tres noches a la semana.

D. La dificultad del sueño está presente durante un mínimo de tres meses.

E. La dificultad del sueño se produce a pesar de las condiciones favorables para dormir.

F. El insomnio no se explica mejor por otro trastorno del sueño-vigilia y no se produce exclusivamente en el curso de otro trastorno del sueño-vigilia (p. ej., narcolepsia, un trastorno del sueño relacionado con la respiración, un trastorno del ritmo circadiano de sueño-vigilia o una parasomnía).

G. El insomnio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento).

H. La coexistencia de trastornos mentales y afecciones médicas no explica adecuadamente la presencia predominante de insomnio.

Especificar si:

- **Con trastorno mental concurrente no relacionado con el sueño,** incluidos los trastornos por consumo de sustancias.
- **Con otra afección médica concurrente.**
- **Con otro trastorno del sueño.**

Especificar si:

- **Episódico:** Los síntomas duran como mínimo un mes, pero menos de tres meses.
- **Persistente:** Los síntomas duran tres meses o más.
- **Recurrente:** Dos (o más) episodios en el plazo de un año.

Nota: El insomnio agudo y de corta duración (es decir, síntomas que duran menos de tres meses pero que, por otro lado, cumplen todos los criterios respecto a la frecuencia, intensidad, malestar y/o alteración) se codificará como otro trastorno de insomnio especificado.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de Insomnio crónico establecidos por la ICSD-3.

A. El paciente refiere, o su pareja o cuidador observan, una o más de las siguientes características:

1. Dificultad para iniciar el sueño.
2. Dificultad para mantener el sueño.
3. Despertar antes de lo esperable.
4. Resistencia por acostarse en el horario adecuado.
5. Dificultad para dormir sin la intervención de los padres o cuidadores.

B. El paciente informa, o el padre o cuidador del paciente observa, uno o más de los siguientes síntomas relacionados con la alteración del sueño:

1. Fatiga/malestar.
2. Deterioro de la atención, concentración o memoria.
3. Deterioro del rendimiento social, familiar, laboral o académico.
4. Alteración del estado de ánimo/irritabilidad.
5. Somnolencia diurna.
6. Problemas de comportamiento (p. ej., hiperactividad, impulsividad o agresividad).
7. Reducción de la motivación, energía o iniciativa.
8. Propensión a cometer errores o a sufrir accidentes.
9. Preocupación excesiva o insatisfacción con el sueño.

C. Las quejas relacionadas con el sueño o con la repercusión diurna no son debidas a una falta de tiempo suficiente para dormir o al disconfort ambiental.

D. La alteración del sueño y los síntomas diurnos asociados ocurren al menos tres veces por semana.

E. La alteración del sueño y los síntomas diurnos asociados han estado presentes durante al menos 3 meses.

F. La dificultad para dormir/despertarse no se explica mejor por otro trastorno del sueño.

Finalmente, la undécima edición de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) también exige la presencia conjunta de la alteración del sueño junto a una repercusión en la funcionalidad diurna, si bien distingue el trastorno de insomnio en dos subcategorías: el insomnio de corta duración (7A01) cuando estos síntomas duran menos de tres meses o bien el insomnio crónico (7A00) cuando duran más de tres meses¹⁹². Previamente la CIE-10 denominaba al trastorno de insomnio como Insomnio no orgánico y exigía únicamente que los síntomas estuvieran presentes tres veces a la semana durante solo un mes¹⁹³.

Clínicamente pueden distinguirse varias presentaciones o fenotipos de insomnio¹⁹⁴:

1. *Insomnio de conciliación*: si existe dificultad para conciliar el sueño. Es la forma de insomnio más frecuentemente asociada a patología médica, fármacos o estados de ansiedad.
2. *Insomnio de mantenimiento*: si existe dificultad para mantener el sueño, presentando despertares frecuentes o prolongados durante la noche.
3. *Despertar precoz*: cuando el último despertar se produce como mínimo dos horas antes de lo habitual para el paciente.

El insomnio de mantenimiento suele ser el más prevalente en la población general (aproximadamente en el 50-70% de los casos), seguido del insomnio de conciliación (35-60%) y del despertar precoz (2,2%)^{195,196}; no obstante, desde el punto de vista clínico es muy frecuente la presentación mixta de dos o tres subtipos.

Respecto a la etiología y fisiopatología del insomnio, se han sugerido distintos modelos, la mayoría de los cuales se basan en el conocido como modelo de insomnio «3P» de Spielman¹⁹⁷ que postula que en la etiología del insomnio intervienen factores predisponentes, precipitantes y perpetuadores^{195,198}.

1. Los factores predisponentes suelen ser poco modificables e incluyen la genética, aspectos de la personalidad (p. ej., perfeccionismo, tendencia a preocuparse excesivamente o el neuroticismo) o bien los antecedentes familiares de insomnio¹⁹⁹.
2. Los factores precipitantes desencadenan el insomnio y suelen relacionarse con estresores vitales (laborales, familiares, de salud, sociales, etc.).
3. Los factores perpetuadores son los comportamientos, pensamientos y estrategias de afrontamiento desadaptativos que permiten que el insomnio se mantenga a pesar de haber desaparecido el factor precipitante. Entre ellos se incluyen creencias, expectativas y atribuciones disfuncionales sobre el sueño, así como un intenso deseo de resolver el problema del sueño¹⁹⁵.

El modelo de hiperexcitación del insomnio postula que el aumento de los niveles de excitación en los dominios cognitivo, emocional y fisiológico

representan factores tanto predisponentes como perpetuadores^{198,200}. Se ha observado que los pacientes con insomnio tienen una mayor potencia en las frecuencias electroencefalográficas rápidas durante el sueño sin movimientos oculares rápidos¹⁹⁸.

Por último, se ha relacionado también con la alteración del ritmo circadiano, especialmente en aquellos individuos que trabajan por turnos o en pacientes ciegos. La desincronización del patrón sueño-vigilia y la fase circadiana favorecen que haya una dificultad para la conciliación o mantenimiento del sueño. De hecho, muchos adolescentes y adultos que reportan insomnio de conciliación probablemente padezcan un retraso de la fase circadiana, mientras que en los pacientes de edad avanzada con insomnio por despertar precoz, es probable que presenten un trastorno del ritmo circadiano por avance de fase^{198,201}.

2.2. Epidemiología del insomnio

2.2.1. *Epidemiología general*

La mayoría de los estudios poblacionales reportan que aproximadamente el 30% de los adultos presentan uno o más síntomas de insomnio: dificultad para conciliar el sueño o mantenerlo, despertar precoz, sueño no reparador o baja calidad del sueño²⁰². Si al diagnóstico se le requiere que esta sintomatología repercuta generando disfunción diurna en el paciente, la prevalencia del insomnio se sitúa en aproximadamente el 10%. Finalmente, la aplicación de criterios diagnósticos más restrictivos, como los establecidos por el DSM-IV¹⁰ que exigían que esta sintomatología estuviera presente durante mínimo un mes y no se debiera a la presencia de otro trastorno del sueño, trastorno mental, o fuera consecuencia directa de una afección médica o atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia, reducen esta prevalencia a cerca del 6%²⁰³.

Sin embargo, esta cifra presenta importantes variaciones geográficas que pueden oscilar desde el 5,7% en el caso de Alemania hasta el 19% en el de Francia¹⁹⁸ (Tabla 6), si bien parecen estar condicionadas por la existencia de sesgos metodológicos. Distintos autores estiman que el insomnio presentará un curso crónico (de más de un año de duración) en aproximadamente el 40-70% de los casos^{196,204}.

Asimismo, algunos estudios señalan que en las últimas dos décadas podría haberse producido un incremento progresivo en la prevalencia del trastorno de insomnio de aproximadamente un 10%²⁰⁵. Paralelamente también se ha observado un incremento en la prescripción de hipnóticos, concretamente de benzodiazepinas, del 7% al 11% entre 2000 y 2010 en el caso de Noruega²⁰⁵, o del 4,7% al 9,2% entre 2009 y 2016 en el caso de Alemania¹⁹⁸.

Tabla 6. Prevalencia del trastorno de insomnio en los diferentes países europeos.

País	Autor (año)	Tamaño de la muestra	Trastorno de insomnio (%)
Inglaterra	Calem <i>et al.</i> (2012) ²⁰⁶	20 503	5.8%
Finlandia	Ohayon and Partinen (2002) ²⁰⁷	982	11.7%
Francia	Léger <i>et al.</i> (2000) ²⁰⁸	12 778	19%
Alemania	Schlack <i>et al.</i> (2013) ²⁰⁹	7988	5.7%
Hungría	Novak <i>et al.</i> (2004) ²¹⁰	12 643	9%
Italia	Ohayon and Smirne (2002) ²¹¹	3970	7%
Noruega	Pallesen <i>et al.</i> (2014) ²⁰⁵	2000	15.5%
Rumanía	Voinescu and Szentágotai (2013) ²¹²	588	15.8%
España	Ohayon and Sagales (2010) ²¹³	4065	6.4%
Suecia	Mallon <i>et al.</i> (2014) ²¹⁴	1550	10.5%

Obtenido de Riemann *et al.* (2017)¹⁹⁸.

La edad y el sexo son los principales factores de riesgo demográficos que incrementan el riesgo de sufrir insomnio, si bien se han identificado otros como el bajo nivel socioeconómico o el estado civil (mayor en personas divorciadas)^{205,215}. Las mujeres presentan una prevalencia de insomnio incrementada entre el 30 y el 50% con respecto a los hombres, incrementándose en la menopausia²¹⁶. A mayor edad se observa una mayor presencia de insomnio y mala calidad del sueño, debido al declive asociado al envejecimiento de la funcionalidad de los sistemas de control del sueño²⁰².

En la mayoría de los casos, el trastorno de insomnio concurre con comorbilidades médicas o psiquiátricas.

En relación con la comorbilidad médica, un elevado número de pacientes con insomnio (75-90%) presentan un alto riesgo de sufrir patología médica como hipoxemia y disnea, reflujo gastroesofágico, diabetes, hipertensión, dolor y enfermedades neurodegenerativas^{202,217,218}. Inversamente, algunas patologías médicas como el dolor crónico o incluso otros trastornos del sueño, como el síndrome de piernas inquietas o el síndrome de movimientos periódicos de las piernas, pueden propiciar la presencia de síntomas de insomnio²⁰². Sin embargo, como ya se ha señalado, los criterios diagnósticos del trastorno de insomnio

exigen para el diagnóstico que éste no pueda explicarse mejor por la presencia de otro trastorno del sueño o patología médica¹¹.

Respecto a la patología cardíaca, distintos metaanálisis señalan que el trastorno de insomnio supone un mayor riesgo para el desarrollo de hipertensión, aterogénesis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca crónica^{219,220}.

También se ha observado una mayor prevalencia de asma y rinitis alérgica en los pacientes con trastorno de insomnio, probablemente por mediación de la interleucina 6 junto a otros mediadores celulares^{219,221}, así como de trastornos tiroideos debido a las alteraciones que puede causar en el eje hipotalámico-pituitario²¹⁹.

Asimismo, múltiples estudios confirman que el trastorno de insomnio se relaciona con un mayor número y duración de bajas laborales, de accidentes de trabajo y de siniestralidad^{222,223}, generando un importante impacto económico derivado del absentismo laboral y de la reducción de la productividad que, en el caso de Quebec, se cuantificaron en 970,6 millones y 5 billones de dólares anuales respectivamente²²⁴.

Sin embargo, la principal comorbilidad del trastorno de insomnio son los trastornos psiquiátricos, estimándose que coexisten en un 40% de los casos²²⁵.

2.2.2. Epidemiología en población psiquiátrica

Si bien históricamente se consideró que el insomnio cuando coexistía con alguna comorbilidad psiquiátrica era en calidad de síntoma de esa comorbilidad, la evidencia actual indica que la relación entre ambas condiciones es compleja y bidireccional^{226,227}. De hecho, el insomnio es un factor de riesgo para la depresión mayor, los trastornos de ansiedad, los trastorno por uso de sustancias y la conducta suicida²²⁸.

Considerando las repercusiones negativas que tiene el insomnio tanto en la calidad de vida del paciente, como en el incremento del riesgo de siniestralidad²²², se recomienda el abordaje específico del insomnio también cuando se presente comórbidamente con patología psiquiátrica^{190,228}.

En relación con el trastorno depresivo y los trastornos de ansiedad, uno de los primeros estudios que analizó la relación entre el insomnio y los trastornos

psiquiátricos reportó que el 24% de los pacientes con trastorno de insomnio presentaban un trastorno de ansiedad y un 14% trastorno depresivo²²⁹. En este estudio los autores indicaban que estos pacientes, comparados con la población general, presentaban prácticamente seis veces mayor riesgo de desarrollar un trastorno de ansiedad y cuarenta veces mayor riesgo de presentar un trastorno de depresivo a lo largo de los 12 meses siguientes.

Sin embargo, un reciente metaanálisis que incluyó 34 cohortes con 172.077 sujetos ajustó este riesgo en dos veces mayor probabilidad de desarrollar un cuadro depresivo en aquellas personas que presentaban un trastorno de insomnio²³⁰. Asimismo, ligado al insomnio, también se ha observado una mayor tasa de recaída en el trastorno depresivo²³¹, así como un mayor riesgo de conducta suicida^{195,232}.

Inversamente se ha observado que cerca del 90% de los pacientes con trastorno depresivo mayor refieren presentar síntomas de insomnio²³³. En esta subpoblación se presenta con mayor frecuencia de insomnio mantenimiento y de despertar precoz, siendo más frecuente en mujeres que en hombres²³⁴.

Finalmente, a mayor severidad del insomnio se ha observado una reducción en las posibilidades de mejoría de la depresión²³³, así como una asociación independiente con una mayor presencia de síntomas psicóticos en el contexto del cuadro afectivo²³⁵.

Respecto a los trastornos de ansiedad, distintos estudios y metaanálisis señalan que el trastorno de insomnio se presenta frecuentemente de forma comórbida en el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático y trastorno de pánico^{236,237}. Inversamente la privación de sueño derivada del trastorno de insomnio se ha relacionado con un incremento de la ansiedad y es considerado un factor ansiógeno²³⁸.

Los subtipos de insomnio más frecuentes que se observan en los pacientes con patología ansiosa son el de conciliación y de mantenimiento, habiéndose descrito en estos pacientes un mayor riesgo de desarrollar un trastorno por uso de sustancias (dependencia a benzodiazepinas), hecho que implicaría a su vez un peor curso clínico del trastorno de insomnio²³⁹.

En relación con el trastorno bipolar, se han reportado tasas más elevadas de insomnio que en la población general. Mientras en los episodios maníacos

se observa una reducción en las necesidades de sueño sin repercutir en su funcionalidad diurna, en las fases hipomaniacas suele presentarse insomnio de conciliación y en las depresivas mantiene las características propias del insomnio del trastorno depresivo mayor^{240,241}.

Un estudio reveló que el 55% de los pacientes con trastorno bipolar cumplen en el periodo interepisódico criterios para el diagnóstico de trastorno de insomnio²⁴². Comparado con los pacientes con trastorno bipolar que no presentan insomnio, aquellos que lo padecen asocian una mayor probabilidad de presentar más síntomas de manía, depresión, ansiedad e irritabilidad^{243,244}.

Cabe destacar que los resultados de una revisión sistemática sugieren que las alteraciones del sueño relacionadas con el insomnio son el pródromo más común de la manía y el sexto pródromo más común de la depresión²⁴⁵. El abordaje desde la terapia cognitivo-conductual del insomnio específico del trastorno bipolar ha demostrado reducir la tasa general de recaídas tanto en el polo depresivo como en el maníaco/hipomaniaco, así como acortar los periodos de descompensación^{240,246}.

En cuanto a los trastornos por uso de sustancias, se observa una relación bidireccional y compleja con el trastorno de insomnio. Tanto las sustancias ilegales como el alcohol pueden afectar a la arquitectura del sueño, generando insomnio y su consecuente disfunción diurna. Se postula que esta alteración sobre el sueño contribuiría al desarrollo y mantenimiento de la patología adictiva, propiciando las recaídas²⁴⁷.

Se estima que la prevalencia de trastorno de insomnio entre los pacientes con trastorno por uso de alcohol podría superar el 40-50%²⁴⁸. Por otra parte, entre el 15-30% de los pacientes con trastorno de insomnio refieren consumir alcohol antes de acostarse para *tratar* el insomnio²⁴⁸. Debido a la rápida tolerancia que puede asociarse al efecto sedativo del alcohol, algunos autores sugieren que el insomnio pudiera ser un factor de riesgo para el desarrollo de un trastorno por uso de sustancias²⁴⁹. A su vez, el trastorno de insomnio aumenta la probabilidad de recaída en el consumo de alcohol²³¹.

En relación con el consumo de cannabis también se ha observado una prevalencia incrementada de insomnio, relacionándose su consumo con una mejora del insomnio de conciliación. Por otra parte, la abstinencia a esta sustancia se ve dificultada por

la aparición, cuando se cesa el consumo, de insomnio severo, dificultades para la conciliación y mantenimiento del sueño, así como sueños vívidos^{195,249}.

Por último, el trastorno de insomnio también se encuentra presente entre los usuarios regulares de otras sustancias como la cocaína o los opiáceos²⁵⁰, presentando una mejoría parcial a las pocas semanas de cesar el consumo de la sustancia²⁵¹.

Respecto a la relación del trastorno de insomnio con otros trastornos psiquiátricos menos prevalentes, debe señalarse que el insomnio incrementa el riesgo de padecer un trastorno psicótico en un 28%²⁵², que su probabilidad de diagnóstico está incrementada en 7 veces en el trastorno obsesivo-compulsivo²⁵³, así como que en los trastornos de la conducta alimentaria se ha observado una mejoría clínica de estos cuando conjuntamente se realiza el abordaje de los síntomas del insomnio²⁵⁴.

2.3. Diagnóstico y evaluación del insomnio

2.3.1. *Historia clínica y pruebas subjetivas del sueño*

Historia clínica

La historia clínica debe incluir una anamnesis completa y exhaustiva sobre el sueño acompañada de una exploración médica, con el objetivo de poder realizar un diagnóstico preciso y poder plantear un adecuado enfoque terapéutico.

Por ello es importante conocer cual es la latencia del sueño, el horario del sueño, cuanto tiempo está en cama sin dormir, si hay variabilidad en el horario o en la cantidad de sueño entre semana y el fin de semana, la existencia de despertares durante la noche o si presenta despertar precoz. También debe preguntarse por la presencia de ronquidos, apneas, o inquietud de piernas, explorar la presencia de parasomnias u otros trastornos del sueño, así como las condiciones ambientales en las que duerme el paciente (ruidos, temperatura, etc.). Por ello siempre es aconsejable poder completar la anamnesis con la persona que duerme con el paciente en el caso en que no duerma solo²⁵⁵.

También es esencial conocer las repercusiones diurnas derivadas del insomnio: fatiga, somnolencia, cansancio, dificultades atencionales, de concentración, fallos de memoria, cefalea o cambios de humor.

Por otra parte, deben recogerse los antecedentes familiares e interrogar sobre los antecedentes personales que permitan identificar la presencia de patologías médicas, psiquiátricas o consumo de sustancias que puedan relacionarse con el insomnio. De igual forma, es importante conocer la pauta de tratamiento farmacológica, ya que algunos fármacos pueden producir insomnio o bien interaccionar con los que puedan prescribirse para tratarlo²²⁸. Además, deberá preguntarse por el entorno sociofamiliar y laboral del paciente, con el fin de identificar factores estresantes desencadenantes o bien la presencia de un horario por turnos que podrían condicionar la presencia de insomnio.

Finalmente, los hábitos de vida, concretamente al final del día y antes de acostarse, deben explorarse sistemáticamente: consumo de café, hábitos alimentarios, la realización de actividad física o el uso de dispositivos electrónicos con pantallas^{255,256}.

Para apoyar el diagnóstico clínico, se disponen de las siguientes pruebas subjetivas:

Agenda del sueño

La agenda del sueño es un registro autocompletado por el paciente durante un mínimo de dos semanas consecutivas.

Se registra la hora a la que se acuesta, cuando apaga la luz, el tiempo que está despierto en la cama antes de dormirse, la frecuencia con la que se despierta durante la noche, la hora en que se levanta por la mañana y el registro de las siestas o periodos de sueño diurno. Con ello es posible determinar la latencia de sueño, el tiempo total de sueño, la eficiencia y alteraciones del ritmo circadiano²¹⁹.

Se trata de un instrumento muy útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y valoración del efecto del tratamiento, ya que permite una buena caracterización del patrón del sueño, desarraigar en el paciente creencias desadaptativas sobre su trastorno y objetivar la respuesta al tratamiento^{228,255}.

Escalas y cuestionarios

En la evaluación del trastorno de insomnio existe una serie de escalas y cuestionarios validados que permiten reforzar el diagnóstico clínico y evaluar la evolución el efecto sobre el insomnio de las distintas intervenciones terapéuticas:

- 1. Insomnia Severity Index (ISI)**^{257,258}: se trata de un cuestionario autoreportado de 7 ítems que evalúa la naturaleza, severidad e impacto del insomnio en el último mes. Evalúa las siguientes dimensiones del sueño: severidad en la conciliación del sueño, en el mantenimiento del sueño y en el despertar precoz; insatisfacción con el sueño, interferencia en la funcionalidad diaria, la percepción de los problemas del sueño por parte de terceros y el nivel de preocupación del paciente. Cada uno de los 7 ítems dispone de 5 opciones de respuesta (0 = ningún problema; 4 = muy grave) con una puntuación total que oscila de 0 a 28 puntos y se clasifica de la siguiente manera: ausencia de insomnio (0–7); insomnio subclínico (8–14); insomnio clínico moderado (15–21); e insomnio clínico grave (22–28).

- 2. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)**²⁵⁹: es un cuestionario autoadministrado de 19 ítems que evalúa la calidad del sueño y sus alteraciones en el último mes. Los primeros 4 ítems son preguntas abiertas, mientras que del ítem 5 al 19 el sujeto debe elegir entre 4 opciones de menor a mayor gravedad. La PSQI evalúa siete componentes relacionados con el sueño: calidad, latencia, duración, eficiencia, interferencia, uso de tratamiento farmacológico y disfunción diurna. La suma de estos siete componentes permite obtener una puntuación global de calidad subjetiva del sueño (entre 0-21). Mayores puntuaciones reflejan una peor o más pobre calidad subjetiva del sueño²⁶⁰.

Es, junto a la ISI, una de las escalas más utilizadas en la investigación clínica del insomnio, permitiendo medir el constructo de calidad de sueño asociado al insomnio.

- 3. Epworth Sleepiness Scale (ESS)**²⁶¹: es un cuestionario autoaplicado de ocho ítems que permite medir el nivel general de somnolencia diurna del sujeto. Cada ítem describe ocho situaciones en la que el sujeto puede presentar somnolencia. A cada ítem debe elegir entre 4 opciones en la que 0 significa nula probabilidad de quedarse dormido y 3 alta probabilidad. La puntuación total se encuentra en un rango de 0-24, considerando normal si la puntuación total es menor de 10, 10-12 indicativa de somnolencia marginal y mayor de 12 sugestiva de somnolencia excesiva.

2.3.2. Pruebas objetivas del sueño

Las principales pruebas objetivas empleadas en el estudio del insomnio son la polisomnografía y la actigrafía.

Polisomnografía

Consiste en el registro de variables neurofisiológicas (electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma), respiratorias y cardíacas (pulsioximetría, flujo oronasal por cánula y termistor, movimientos toracoadbominales, electrocardiograma y ronquido) de forma simultánea. Se trata de una técnica realizada en el laboratorio de sueño y supervisada por un técnico²⁵⁶.

Aproximadamente el 40% de los pacientes con insomnio pueden presentar una polisomnografía sin alteraciones²⁶². Por ello, la polisomnografía puede ser útil para descartar clínica asociada a otros trastornos del sueño como el síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño, síndrome de piernas inquietas, parasomnias o trastornos neurológicos, o bien cuando el paciente no responde al tratamiento²²⁸.

Actigrafía

La actigrafía es un dispositivo, normalmente utilizado en la muñeca, que registra sus movimientos y que, a través de un algoritmo, estima los períodos de sueño y vigilia permitiendo obtener un registro de la actividad diaria del paciente. A menudo se combina con un sensor de luz para proporcionar una estimación de la latencia desde que se apagan las luces hasta que se inicia el sueño. Normalmente se requieren unas dos semanas para obtener un registro adecuado²⁵⁶.

Presenta una buena fiabilidad cuando se compara con la polisomnografía, si bien puede infravalorar los periodos de sueño en los pacientes que presentan síndrome de piernas inquietas o trastornos del movimiento, y sobredimensionarlos en aquellos pacientes que mientras están despiertos permanecen quietos en la cama o en el sofá. La actigrafía puede ser de utilidad en aquellos pacientes cuya agenda del sueño no es fiable o cuando se sospechan trastornos circadianos^{228,255}.

2.4. Tratamiento del insomnio

El objetivo del tratamiento del insomnio es mejorar cuantitativa y cualitativamente el sueño, reducir el estrés y la ansiedad asociada al insomnio y mejorar la funcionalidad diurna. Para ello existen distintas estrategias no farmacológicas —principalmente la terapia cognitivo-conductual— y farmacológicas¹⁹⁶.

2.4.1. Tratamiento no farmacológico

La guía europea establece la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I) como la primera opción terapéutica tanto en el trastorno de insomnio como cuando el insomnio se presenta de forma comórbida a otras patologías¹⁹⁸.

La TCC-I agrupa las siguientes intervenciones: psicoeducación e higiene del sueño, técnicas de relajación, estrategias conductuales (control de estímulos y restricción del tiempo en cama) y terapia cognitiva^{194,198,255,263}.

Psicoeducación e higiene del sueño: se trata de una serie de recomendaciones dirigidas a favorecer la conciliación y el manteniendo del sueño, así como a mejorar su calidad. Estas medidas inciden en el control de factores ambientales (ruido, luz o temperatura) y conductas saludables (actividad física, café, etc.) en las horas previas a acostarse^{194,255}. Las principales recomendaciones aparecen recogidas en la Tabla 7.

Técnicas de relajación: especialmente efectivas en la mejora de la conciliación del sueño, incluyen una serie de estrategias dirigidas a reducir la tensión (relajación muscular o entrenamiento autogénico) o bien a controlar pensamientos intrusivos que aparecen en la cama como son la meditación o la visualización mental. Más recientemente se ha introducido el *mindfulness*, que ha demostrado utilidad en la reducción de las creencias erróneas sobre el sueño²⁶³.

Control de estímulos y restricción del sueño: estas técnicas pretenden corregir la asociación errónea establecida por un proceso de condicionamiento según la cual el dormitorio y la cama no se asocian al hecho de dormir o relajarse. Para ello, y con la ayuda de una agenda del sueño, se propicia que el paciente reduzca el tiempo que pasa en la cama despierto, de tal forma que no se acueste hasta que no tenga sueño, abandone el dormitorio si se despierta por la noche hasta que le vuelva el sueño y evite leer o ver la televisión en la cama^{228,255}.

Terapia cognitiva: reúne una serie de estrategias cognitivas diseñadas para identificar y modificar creencias erróneas sobre el sueño, intentando reducir la preocupación excesiva por el insomnio y sus consecuencias diurnas¹⁹⁸.

La terapia cognitivo-conductual para el insomnio se ha mostrado muy efectiva en la reducción del insomnio, con resultados equiparables en el tratamiento a corto plazo con los tratamientos farmacológicos, si bien la persistencia de su efecto es mayor a largo término una vez finalizada la intervención^{228,264}. Aunque no se han establecido el número de sesiones necesarias para obtener un resultado óptimo, la evidencia actual recomienda entre cuatro y ocho sesiones, considerándose que menos de cuatro son insuficientes²²⁸.

Tabla 7. Principales medidas de higiene del sueño.

Hábitos diurnos

1. Procurar levantarse y acostándose siempre a la misma hora, incluido el fin de semana
2. Evitar las siestas durante el día, sobre todo tras una noche con sueño escaso.
3. Evitar la ingesta excesiva de líquidos o comidas copiosas, así como la caféina, nicotina y alcohol, especialmente antes de acostarse.

Condiciones que propician el sueño

1. Evitar ejercicio físico intenso en las 3 horas previas a acostarse.
2. Programar una reducción progresiva de la actividad antes de acostarse.
3. Utilizar un colchón firme y una almohada cómoda.
4. Establecer una rutina antes de acostarse, realizándola cada día y en el mismo orden (tomar algo caliente, leer un rato, lavarse los dientes, etc.).
5. Irse a la cama solo cuando se sienta sueño.
6. Mantener un entorno del sueño silencioso, oscuro, seguro y confortable.
7. Si no se concilia el sueño en torno a los 30-45 minutos, salir de la cama y de la habitación y realizar una actividad relajante y monótona hasta sentir sueño de nuevo y solo entonces volver a la cama. Repitiendo las veces que sea necesario.
8. Utilizar la cama solo para dormir. No realice en ella otras actividades como leer, ver la televisión, oír la radio, etc.
9. Evitar utilizar dispositivos con pantallas en la media hora previa a iniciar el sueño.

Adaptado de López de Castro *et al.* (2011)¹⁹⁴ y Martínez-Hernández *et al.* (2016)²⁵⁵.

2.4.2. *Tratamiento farmacológico*

Existe una amplia variedad de fármacos empleados en el tratamiento del insomnio. La guía europea recomienda su uso en aquellos pacientes en los que la terapia cognitivo-conductual no ha sido eficaz o no puede aplicarse¹⁹⁸. Entre los fármacos que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados encontramos las benzodiacepinas, los análogos de las benzodiacepinas, los agonistas del receptor de la melatonina, los antihistamínicos y los antagonistas de la orexina. A pesar de no disponer de ensayos clínicos que respalden su eficacia, en la práctica clínica es habitual emplear también antidepresivos, antipsicóticos o antiepilépticos²²⁸ (Tabla 8).

Las benzodiacepinas y sus análogos han demostrado una elevada efectividad en el tratamiento del insomnio durante las cuatro primeras semanas, con remisiones de entre el 60%²⁶⁵ y el 76,7%²⁶⁶. Se recomienda el empleo de benzodiacepinas de vida media corta para evitar somnolencia matutina. Han demostrado su efectividad en el tratamiento del insomnio de conciliación y mantenimiento el lorazepam, lormetazepam, triazolam, flurazepam, temazepam, quazepam y estazolam; en el caso de pacientes ancianos el triazolam y flurazepam^{267,268}.

Las benzodiacepinas asocian un efecto de tolerancia y dependencia que debe considerarse siempre, así como numerosos efectos adversos entre los que destacan la somnolencia, amnesia anterógrada, ansiedad o un incremento del riesgo de demencia, caídas y fracturas^{196,228,269}.

Respecto a los análogos de las benzodiacepinas (zolpidem, zaleplon y eszopiclona), han demostrado una eficacia similar a las benzodiacepinas. Asocian un potencial riesgo de abuso, y el cese abrupto del tratamiento se relaciona con una reaparición del insomnio¹⁹⁶.

Por su parte, la melatonina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del insomnio en mayor de 55 años, si bien su eficacia es mayor en el tratamiento de los trastornos del ritmo circadiano²⁷⁰.

En relación con el empleo fuera de ficha técnica de antidepresivos y antipsicóticos sedativos, así como de antihistamínicos o antiepilépticos, estos suelen prescribirse con el fin de evitar las benzodiacepinas y sus análogos por su potencial adictivo y tolerancia. Sin embargo, en la toma de decisión a la hora de prescribir estos

fármacos debe analizarse cuidadosamente el balance de riesgos-beneficios, ya que estos fármacos también asocian efectos adversos como el incremento ponderal, síntomas colinérgicos o diabetes²⁷¹.

Finalmente, el suvorexant es un antagonista dual del receptor de los receptores de la orexina que ha demostrado mejorar el insomnio de conciliación y cuenta con la aprobación en Estados Unidos de la *Food and Drug Administration* (FDA)²⁶³. Como efecto adverso puede asociar mareo, somnolencia y cefalea. En enero de 2022 la FDA ha aprobado la comercialización de un nuevo antagonista de la orexina, el daridorexant, que ha mostrado eficacia en la reducción de la latencia del sueño como en el incremento de la duración del sueño, mejorando la funcionalidad diurna del paciente^{272,273}.

En resumen, en el tratamiento farmacológico del insomnio se desaconseja el empleo crónico de fármacos hipnóticos, y únicamente las benzodiazepinas y los antidepresivos sedativos son eficaces en el tratamiento a corto plazo. La aparición de nuevos fármacos que actúan sobre el sistema orexina/hipocretina abren nuevas expectativas en el abordaje del insomnio y su repercusión diurna.

Tabla 8. Fármacos más comúnmente empelados en el tratamiento del insomnio de acuerdo con las indicaciones de la FDA.

Fármacos hipnóticos	Con indicación de la FDA	Sin indicación de la FDA
Benzodiazepinas	Triazolam, Temazepam, Estazolam, Quazepam y Flurazepam	Alprazolam, Lorazepam y Clonazepam
Análogos benzodiazepínicos	Zaleplon, Eszopiclona y Zolpidem	
Agonistas de la melatonina	Ramelteon	Melatonina
Antagonistas de la orexina	Suvorexant y Daridorexant	
Antidepresivos sedativos	Doxepina	Amitriptilina, Trazodona y Mirtazapina
Antipsicóticos sedativos		Olanzapina y Quetiapina
Antihistamínicos	Difenhidramina y Doxilamina	
Antiepilépticos		Gabapentina y Pregabalina

Adaptado de Buysse *et al.* (2013)¹⁹⁶ y Riemann *et al.* (2017)¹⁹⁸.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años ha habido un interés creciente por conocer la relación entre el TDAH y las alteraciones del sueño, especialmente con el insomnio, habiéndose publicado diversos estudios, revisiones y metaanálisis^{96,97,274-277} en los que se sugiere que el diagnóstico de TDAH se asocia de forma significativa en niños a un mayor número de alteraciones del sueño reportadas de forma subjetiva y también mediante pruebas objetivas (actigrafía y polisomnografía). Entre las principales, destacan una mayor dificultad para la conciliación y el mantenimiento del sueño, incremento de la actividad motora, alteración de la arquitectura del sueño y mayor somnolencia diurna^{274,278}.

Sin embargo, en población adulta la relación entre el TDAH y el insomnio ha sido menos estudiada que en la población infantil, con datos que en ocasiones son contradictorios^{279,280}.

Bjorvant *et al.* (2017)²⁸¹, tras estudiar 268 adultos con TDAH y 202 controles observó que los pacientes con TDAH presentaban a lo largo de su vida más trastornos del sueño (82,6% *vs.* 36,5%), les eran prescritos más hipnóticos (61,4% *vs.* 20,2%), asociaban un sueño de menor duración (26,6% *vs.* 7,6%) y sufrían mayor somnolencia diurna que la población control.

Otro estudio realizado con actígrafos reportó que el 33% de los adultos con TDAH cumplían criterios de insomnio primario y el 67% de trastorno del ritmo circadiano con retraso de fase²⁸². Sin embargo, otros trabajos sugieren que la prevalencia del insomnio en esta subpoblación podría situarse entre el 43-80%, incluso cuando se corrige la influencia de la comorbilidad y el tratamiento psicofarmacológico^{95,98,283}. En torno al 85% de los adultos con TDAH reportan excesiva somnolencia diurna, pobre calidad de sueño, insomnio de inicio y sueño interrumpido²⁸⁴.

Recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis sugieren la existencia de una asociación entre el TDAH en el adulto y alteraciones en parámetros subjetivos y objetivos del sueño^{97,274}. En este sentido, los adultos con TDAH presentan mayor

latencia de sueño, despertares nocturnos y más somnolencia diurna, así como peor calidad y eficiencia del sueño, no apreciándose diferencias significativas en los parámetros polisomnográficos⁹⁷.

Asimismo, existen discrepancias en torno a la relación entre el insomnio y algunas variables asociadas al TDAH como su subtipo de presentación, la gravedad clínica o las comorbilidades médicas y psiquiátricas asociadas^{98,285}. Algunos estudios apuntan que la prevalencia es mayor en mujeres²⁸⁶ y que la calidad del sueño es más pobre en la presentación inatenta de TDAH comparada con el combinado²⁸⁴.

Sin embargo, otros señalan que las alteraciones del sueño se asocian con mayor frecuencia a la presentación combinada o hiperactiva/impulsiva, pero no a la inatenta^{98,278,287}, teniendo en común las distintas presentaciones de TDAH una reducción del tiempo total de sueño²⁸⁸, especialmente asociada a la sintomatología hiperactiva²⁸⁹. Publicaciones más recientes reportan que, en su conjunto, las distintas presentaciones del TDAH en adultos asocian puntuaciones más elevadas en la *Epworth Sleepiness Scale* y la *Pittsburgh Sleep Quality Index* que los grupos control^{94,98}.

En relación con la comorbilidad psiquiátrica, en pacientes adultos con TDAH se ha observado que la sintomatología depresiva asocia un incremento del riesgo de insomnio²⁹⁰. Otros factores asociados al TDAH del adulto como el trastorno por uso de sustancias²⁹¹ o los antecedentes familiares de trastornos afectivos^{292,293}, también se asocian a un incremento del riesgo de insomnio. No obstante, son pocos los estudios realizados al respecto y heterogéneos sus resultados²⁹⁴.

La relación entre el tratamiento farmacológico del TDAH adulto y el insomnio no ha sido todavía bien definida. Van Veen *et al.* (2010)²⁹⁵ reportaron que cerca del 80% de los pacientes TDAH no tratados presentaban insomnio de conciliación. También se ha descrito que el uso de fármacos estimulantes y atomoxetina asocian insomnio como efecto adverso^{146,296–298}. Sin embargo, una vez transcurridos uno o dos meses, se ha observado que este efecto adverso se atenúa^{299,300} y que algunas muestras de pacientes refieren mejoría del insomnio con metilfenidato³⁰¹.

Respecto al tratamiento no farmacológico, un reciente estudio reportó que la terapia cognitivo-conductual aplicada a estos pacientes se asoció con una remisión del insomnio en el 32% de la muestra (hasta 42% al cabo de tres meses). También se observó una mejoría en la gravedad del insomnio en los casos en que persistía, así como una discreta mejoría del TDAH³⁰².

Tanto el TDAH como el insomnio son trastornos heterogéneos con una interrelación compleja mediada también por su severidad⁹⁶. Como es sabido, el TDAH se caracteriza por un peor funcionamiento cognitivo en áreas como la atención, la memoria de trabajo, la memoria inmediata o la memoria a largo plazo, así como en la capacidad para la toma de decisiones³⁰³. A su vez, el insomnio se asocia a déficits atencionales, dificultad para la concentración e inestabilidad emocional, síntomas también presentes en el TDAH, dando lugar por esta mimetización a una mayor intensificación de la interferencia de los síntomas del TDAH^{283,294}.

Hasta la fecha, son pocos los estudios longitudinales publicados al respecto. Uno de ellos no estableció relación entre el diagnóstico de TDAH en la infancia y la presencia de insomnio a la edad de 38 años²⁹³. Sin embargo, otro estudio realizado con gemelos concluyó que el diagnóstico de TDAH persistente en la infancia se asociaba con insomnio a la edad de 18 años³⁰⁴.

Finalmente, un estudio general poblacional reportó que el insomnio clínicamente significativo se asociaba con la severidad del TDAH, tanto en su dimensión de hiperactividad como de inatención³⁰³. También se observó una asociación entre los síntomas del TDAH y una menor duración del tiempo de sueño autoreportado en comparación con la duración normal del sueño.

En definitiva, son muy escasos los estudios longitudinales que analicen la evolución e interrelación de la clínica y comorbilidad psiquiátrica del trastorno de insomnio y del TDAH adulto, existiendo un vacío de conocimiento en esta área.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

1.1. Hipótesis principal

Los adultos con TDAH y trastorno de insomnio asocian mayor gravedad clínica, mayor comorbilidad médica y psiquiátrica y peor evolución del TDAH que los adultos con TDAH sin trastorno de insomnio.

1.2. Hipótesis secundarias

1. Los pacientes adultos con TDAH, comparados con la población general, presentan una prevalencia más elevada de trastorno de insomnio.
2. Existen factores sociodemográficos y clínicos (comorbilidad médica y psiquiátrica) que se asocian con una mayor prevalencia de trastorno de insomnio.
3. El trastorno de insomnio se relaciona con una mayor gravedad clínica del TDAH, asociándose también con mayor frecuencia a determinadas presentaciones del TDAH.
4. El trastorno de insomnio se asocia a una peor calidad de vida relacionada con la salud.
5. El tratamiento psicofarmacológico del TDAH se relaciona con la presencia de trastorno de insomnio y con una peor calidad del sueño.
6. Los subtipos de insomnio que más frecuentemente presentan los pacientes adultos con TDAH son los de conciliación y de mantenimiento.
7. Aquellos pacientes en los que remite el trastorno de insomnio presentan una mejor evolución clínica tanto del TDAH como de las comorbilidades psiquiátricas, así como una mejor calidad de vida relacionada con la salud, comparado con aquellos en los que persiste el trastorno de insomnio.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1.1. Objetivo principal

Esta tesis doctoral tiene como objetivo principal estudiar la gravedad clínica, la comorbilidad médica y psiquiátrica, y la evolución del TDAH en adultos con TDAH y trastorno de insomnio.

1.2. Objetivos secundarios

1. Describir la prevalencia del trastorno de insomnio en la población adulta con TDAH.
2. Identificar los factores sociodemográficos y clínicos (comorbilidad médica y psiquiátrica) que puedan asociarse a una mayor prevalencia de trastorno de insomnio en pacientes adultos con TDAH.
3. Identificar si la presencia comórbida del trastorno de insomnio se relaciona con una mayor gravedad clínica del TDAH y con alguna presentación del TDAH.
4. Determinar si la presencia de trastorno de insomnio se relaciona con peor calidad de vida relacionada con la salud.
5. Identificar si existe mayor prevalencia de trastorno de insomnio asociada a los distintos fármacos específicos del TDAH (estimulantes y no estimulantes).
6. Identificar los distintos subtipos de insomnio que presentan los pacientes adultos con TDAH.
7. Analizar si el tratamiento y remisión del trastorno de insomnio conlleva una mejoría de la gravedad de la sintomatología del TDAH, de su comorbilidad médica y psiquiátrica y de la calidad de vida relacionada con la salud a los 3 y 6 meses de seguimiento.

RESULTADOS

RESULTADOS

ESTUDIO 1: INSOMNIA DISORDER IN ADULT ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER PATIENTS: CLINICAL, COMORBIDITY, AND TREATMENT CORRELATES

Referencia: Fadeuilhe, C., Daigre, C., Richarte, V., Grau-López, L., Palma-Álvarez, R. F., Corrales, M., & Ramos-Quiroga, J. A. (2021). Insomnia Disorder in Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Patients: Clinical, Comorbidity, and Treatment Correlates. *Frontiers in psychiatry*, 12, 663889. PMID: 34122179 DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.663889>.

Revista: *Frontiers in Psychiatry*.

Factor de impacto: esta revista multidisciplinaria de primer cuartil, según el *Scimago Journal & Country Rank* (SJR), está indexada en el *Journal Citation Reports* con un factor de impacto actual de 4,157.

RESUMEN

Introducción: Distintas investigaciones han abordado la relación entre los síntomas del insomnio y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en población adulta. Sin embargo, la asociación entre el trastorno de insomnio y el TDAH en adultos ha sido poco estudiada. El objetivo principal de este estudio fue analizar las diferencias en términos de gravedad clínica del TDAH, comorbilidad médica y psiquiátrica, tratamiento psicofarmacológico y calidad de vida en pacientes adultos con TDAH con y sin trastorno de insomnio.

Materiales y Métodos: Dosecientos cincuenta y dos pacientes adultos con TDAH (edad media $37,60 \pm 13,22$ años; presentaciones del TDAH: combinada: 56,7%, inatenta: 39,7%, hiperactiva/impulsiva: 3,6%) fueron estudiados a partir de un exhaustivo protocolo de evaluación clínica y psicológica que incluyó entrevistas semiestructuradas (para la evaluación de las comorbilidades y del TDAH) y escalas específicas para el TDAH. El diagnóstico del TDAH y del

trastorno de insomnio se realizó de acuerdo con los criterios del DSM-5. Además, se administraron la *Pittsburgh Sleep Quality Index*, la *Insomnia Severity Index* y la *Epworth Sleepiness Scale*.

Resultados: El trastorno de insomnio se reportó en el 44,4% de los pacientes adultos con TDAH y fue más común en la presentación combinada (64,3%) y en los pacientes con mayor severidad del TDAH. Las comorbilidades (tanto médicas como psiquiátricas), especialmente los trastornos del estado de ánimo (42%), el trastorno de ansiedad (26,8%), el trastorno de personalidad (39,3%) y cualquier trastorno por uso de sustancias (11,6%), se asociaron con una mayor prevalencia al trastorno de insomnio. El tratamiento con fármacos estimulantes y la estabilidad del tratamiento del TDAH se relacionaron con una menor prevalencia de trastorno de insomnio en comparación con los pacientes sin medicación. Además, el trastorno de insomnio se asoció con una peor calidad de vida relacionada con la salud.

Conclusión: El trastorno de insomnio fue altamente prevalente en adultos con TDAH y se relacionó con una mayor gravedad del TDAH, así como con mayor comorbilidad médica y psiquiátrica. Algunos fármacos estimulantes y el tratamiento farmacológico estable del TDAH se asociaron con una mejoría del trastorno de insomnio.



Insomnia Disorder in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Patients: Clinical, Comorbidity, and Treatment Correlates

Christian Fadeuilhe^{1,2,3,4*}, Constanza Daigre^{1,2,3,4}, Vanesa Richarte^{1,2,3,4}, Lara Grau-López^{1,2,3,4}, Raul F. Palma-Álvarez^{1,2,3,4}, Montse Corrales^{1,2,3,4} and Josep A. Ramos-Quiroga^{1,2,3,4}

OPEN ACCESS

Edited by:

Alexander Prehn-Kristensen,
University Medical Center
Schleswig-Holstein, Germany

Reviewed by:

Rosalía Cesarea Silvestri,
University of Messina, Italy
Noelia Ruiz-Herrera,
Universidad Internacional De La
Rioja, Spain

*Correspondence:

Christian Fadeuilhe
cfadeuilhe@vhebron.net

Specialty section:

This article was submitted to
Psychopathology,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 03 February 2021

Accepted: 16 April 2021

Published: 26 May 2021

Citation:

Fadeuilhe C, Daigre C, Richarte V,
Grau-López L, Palma-Álvarez RF,
Corrales M and Ramos-Quiroga JA
(2021) Insomnia Disorder in Adult
Attention-Deficit/Hyperactivity
Disorder Patients: Clinical,
Comorbidity, and Treatment
Correlates.
Front. Psychiatry 12:663889.
doi: 10.3389/fpsy.2021.663889

¹ Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ² Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Barcelona, Spain, ³ Group of Psychiatry, Mental Health and Addiction, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain, ⁴ Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Introduction: Several investigations have been performed on insomnia symptoms in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). However, the relationship between insomnia disorder and adult ADHD has been neglected in research. The main objective of the current study is to analyze the differences between adult ADHD patients with and without insomnia disorder, in terms of ADHD clinical severity, medical and psychiatric comorbidity, psychopharmacological treatment, and quality of life.

Material and Methods: Two hundred and fifty-two adult patients with ADHD (mean age 37.60 ± 13.22 years; ADHD presentations—combined: 56.7%, inattentive: 39.7%, hyperactive/impulsive: 3.6%) were evaluated with an exhaustive clinical and psychological evaluation protocol including semistructured interviews (for comorbidities and ADHD assessment) and symptom rating scales for ADHD. The diagnosis of ADHD and insomnia disorder was made according to DSM-5 criteria. Furthermore, the Pittsburgh Sleep Quality Index, Insomnia Severity Index, and Epworth Sleepiness Scale were administered.

Results: Insomnia disorder was found in 44.4% of adult ADHD patients and was more common in combined presentation (64.3%) and in patients with more ADHD severity. Comorbidities (both medical and psychiatric), especially mood disorders (42%), anxiety disorder (26.8%), personality disorder (39.3%), and any substance use disorder (11.6%), were associated with a higher insomnia disorder prevalence. ADHD stimulant treatment was related to lower insomnia disorder compared to patients without medication, as well as ADHD stable treatment. Additionally, worse health-related quality of life was associated with insomnia disorder.

Conclusion: Insomnia disorder is highly prevalent in adult ADHD and is related to higher ADHD severity and more psychiatric and medical comorbidities. Some stimulants and stable pharmacological ADHD treatment are associated with better outcomes of insomnia disorder.

Keywords: attention deficit and hyperactivity disorder, insomnia disorder, adult ADHD, sleep disorder, severity, comorbidity

INTRODUCTION

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by the presence of persistent symptoms of inattention and/or hyperactive-impulsive behavior (1, 2). The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5) (1) requires for adult ADHD diagnoses five or more symptoms of inattention and/or of hyperactivity/impulsivity. These symptoms should be present before the age of 12, have lasted 6 months, and interfere with daily life activities. ADHD frequently persists into adulthood up to 40–60%, with the prevalence of ADHD in adults ranging between 2 and 3% (3). Adult ADHD has been related to several psychiatric comorbidities (note that comorbidity refers to any co-occurring disorder associated to ADHD), including anxiety disorders, mood disorders, substance use disorders (SUD), behavior disorders, and sleep disorders (2).

Insomnia disorder is one of the most frequent health problems in the adult general population, with an estimated prevalence between 6 and 15% (4, 5). However, less than half who suffer from insomnia disorder receive any type of treatment (6, 7). According to the DSM-5 (1), the insomnia disorder diagnosis is reached if there is a predominant dissatisfaction in the quantity or quality of sleep for at least three nights a week for at least 3 months in initiating or maintaining sleep or early morning awakening, causing significant discomfort or clinical impairment in any area of the person's functioning.

In children, several researchers have reported a significant association between ADHD and sleep disturbances, using objective (actigraphy and polysomnography) and subjective studies (8–10). In adults, the relationship between ADHD and sleep disorders has been scarcely studied and several questions and controversies are unresolved (8).

The prevalence of insomnia symptoms in this population has a wide range between 43 and 85% (11–14), being more prevalent in women (15). In this vein, there are discrepancies regarding the relationship between insomnia and some variables associated with ADHD (11, 16). Considering the different presentations of ADHD, some investigations did not report differences (17), whereas others report poorer quality of sleep in inattentive presentation than in the combined presentation (13). However, other studies indicate that sleep problems are more frequently associated with combined or hyperactive/impulsive presentation (11, 18). Besides, ADHD severity may be associated with worse insomnia presentation (19). The severity of insomnia and the consequent presence of daytime sleepiness has been related to a greater number of ADHD symptoms (20).

Insomnia symptoms and several psychiatric comorbidities have a bidirectional relationship. Mental comorbidities increase the risk of insomnia symptoms (21), and insomnia symptoms can also increase psychiatric comorbidity severity (19). In adult ADHD patients, depressive symptoms, substance use disorder, and family history of mood disorders have been related to more insomnia symptoms (19, 21). In any case, few studies have been conducted on this issue and their results are heterogeneous among adult ADHD (22).

The relationship between ADHD treatment and insomnia is not well-established. Van Veen et al. reported that about 80% of untreated ADHD patients had sleep-onset insomnia symptoms (23). On the other hand, atomoxetine and psychostimulants can induce insomnia symptoms as an adverse effect (24, 25). However, after 2 months, this adverse effect seems to be mitigated (26, 27), and some patients report improvement of insomnia symptoms with methylphenidate (11).

Most of the studies have focused on insomnia symptoms instead of insomnia disorder, with insomnia disorder in adult ADHD patients being frequently neglected in research. Hence, the main objective of the current study is to analyze the differences between adult ADHD patients with and without insomnia disorder, in terms of ADHD clinical severity, medical and psychiatric comorbidity, psychopharmacological treatment, and quality of life. We hypothesize that insomnia disorder would be associated with greater clinical ADHD severity and psychiatric comorbidities, an unstable ADHD treatment, and a poorer health-related quality of life.

Furthermore, we intend to analyze the differences between patients with insomnia disorders and those with insomnia symptoms. It is hypothesized that insomnia disorder would be associated with greater clinical ADHD severity and psychiatric comorbidities.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Patients

This cross-sectional study was conducted at the Adult ADHD Program of the Hospital Universitari Vall d'Hebron in Barcelona (Spain). Participants referred for the first time to the ADHD Program were recruited consecutively between April 2019 and February 2020 whether ADHD diagnosis was confirmed. This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitari Vall d'Hebron. All the participants voluntarily agreed to get involved in the study and did not receive any financial compensation.

The participants fulfilled the following inclusion criteria: were over 18 years, met ADHD criteria according to DSM-5, accepted to participate, and signed the informed consent. Those patients diagnosed with a sleep disorder other than insomnia disorder (e.g., circadian rhythm disorder), intellectual disability (intelligence quotient < 70), or any medical condition that could explain the symptoms of ADHD (such as hearing and vision impairments, epilepsy, traumatic brain injury, or thyroid disease) were excluded.

Instruments and Variables

ADHD Diagnosis

The *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV part I* (CAADID-I) (28) is a semistructured interview that collects information on ADHD from childhood to adulthood. This instrument has good sensitivity (98.86%) and specificity (67.68%). The diagnostic precision was 91.46% and the kappa index concordance was 0.88 (28).

The *Diagnostic Interview for ADHD in Adults* (DIVA 2.0) (29) consists of a structured interview for ADHD that evaluates in adults each of the 18 symptom criteria for ADHD, in childhood and adulthood. This has good sensitivity (90.0%) and specificity (72.9%) (30).

The *Conners' Adult ADHD Rating Scales—Long Version* (CAARS) is a 66-item self-reported instrument designed to assess ADHD in adults and has high degrees of sensitivity and specificity, with an overall diagnostic efficiency rate of 85% (31).

All these instruments were used to assess and confirm ADHD diagnosis. They have been validated in a Spanish population, have good psychometric properties in ADHD diagnosis (28, 29, 32), and were used based on DSM-5 criteria.

ADHD Severity

The clinical severity of ADHD was evaluated by using the *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS). It is a self-administered 18-item validated scale that provides a consistent way for clinicians to diagnose ADHD according to the DSM-5 criteria, with high sensitivity (81.9%) and specificity (74.7%) and a kappa coefficient of 0.78 (33). Also, the *Clinical Global Impression—Severity Scale* (CGI-S) was used. It is a reference scale in the evaluation of the disorders severity and has also shown good psychometric properties (34).

Psychiatric Comorbidities and Psychological Characteristics

The *Structured Clinical Interviews for Axis I* (SCID-I) and *Axis-II* (SCID-II) (35) were used to evaluate patients' psychiatric comorbidities other than ADHD and insomnia disorder. SCID is considered the gold standard for all psychiatric research to increase reliability of diagnostic assessment and minimize clinical judgment that could lead to unreliable diagnoses (36).

The *Beck-II Depression Inventory II* (BDI-II) was administered for measuring depressive symptomatology (37). This reference instrument in depression research has good sensitivity (89.6%) and specificity (86.5%) (38).

The *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) was used to measure anxiety (both trait and state) (39). It is one of the most widely

used scales to measure anxiety both in the clinic and in research (Cronbach's alpha = 0.91 for anxiety state and 0.89 for anxiety trait) (40).

The *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS-11) was used for measuring trait impulsivity as this instrument provides a total score and three subscale scores (cognitive impulsivity, motor impulsivity, and unplanned impulsivity), and therefore, this scale measures impulsivity as a multidimensional construct with good reliability (Cronbach's alpha = 0.83) (41).

Insomnia and Other Sleep Disorders

Three instruments were used to evaluate insomnia, sleep, and related disorders. The first instrument was the *Insomnia Severity Index* (ISI) which evaluates insomnia severity in the last month and includes several sleep dimensions: severity of sleep onset, sleep maintenance, early morning awakening problems, sleep dissatisfaction, interference of sleep difficulties with daytime functioning, noticeability of sleep problems by others, and distress caused by the sleep difficulties (42). The ISI sensitivity was 82.4% and its specificity was 82.1% (43). The second instrument was the *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). This is a 19-item self-reported instrument that assesses sleep quality and its disturbances during the last month (44). The PSQI evaluates seven components: sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbance, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. It is interpreted as the higher the score, the worse the subjective quality of sleep (45). The reported psychometric values are 89.6% for sensitivity and 86.5% for specificity (44). Finally, the third instrument used was the *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) which is a self-reported questionnaire with eight items that allows measuring the subject's overall level of daytime sleepiness (46) with 70% sensitivity and 55.6% specificity (47). These instruments are validated and have good psychometric features for sleep assessment in clinical research.

Health-Related Quality of Life Evaluation

The short-form questionnaire SF-36 was used for assessing the health-related quality of life (HRQoL) (48). This instrument has eight domains (physical functioning, role limitations due to physical problems, bodily pain, general health perceptions, vitality, social functioning, role limitations due to emotional problems, and mental health) that can be aggregated into two summary measures: physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS). With a Cronbach's alpha > 0.85 (49), this instrument is one of the most accurate for measuring HRQoL.

Procedure

The Adult ADHD Program of the Hospital Universitari Vall d'Hebron is a multidisciplinary and comprehensive program that evaluates and treats referred patients from primary care centers, community mental health centers, and addiction treatment units. Once referred to the ADHD Program, a complete assessment of the patient is carried out to establish the diagnosis and the treatment.

For the current study, the evaluation process consisted of five visits conducted by trained staff specialized in ADHD and sleep disorders (psychiatrists and psychologists). At the first visit, the psychiatrist obtains a complete medical history, including a clinical approach for ADHD and insomnia disorder. Besides clinical assessment, a standardized evaluation with validated instruments for ADHD (CAADID-I, DIVA 2.0, CGI-S) and insomnia disorder (ISI, ESS, and PSQI) was conducted during the first visit. At the next three visits, the psychologist carried out the CAARS, ADHD-RS, STAI, BDI, SF-36, SCID-I, and SCID-II interviews. Finally, at the fifth visit, the psychiatrist responsible for the patients reviewed all the information and communicated the final diagnosis to the patient at the end of the study. The diagnosis of insomnia disorder and ADHD was made by the psychiatrist according to DSM-5 criteria. Whether the diagnosis of ADHD was confirmed, the patient was offered to perform a psychiatric and psychological treatment and follow-up in the program (the treatment offered adheres to the clinical guidelines for ADHD and insomnia disorder).

The Wechsler Adult Intelligence Scale-IV (WAIS-IV) was used to assess patients' intelligence quotient (IQ).

Statistical Analysis

Bivariate and multivariate analyses were executed using SPSS version 20 for Windows. First, a descriptive analysis of all variables as percentages, means, and standard deviations was conducted. To compare ADHD patients with and without insomnia disorder, chi-square test was used for nominal variables and Student's *t*-test and ANOVA were used for quantitative variables. Bonferroni correction for multiple testing was used in order to minimize type I error. Finally, a logistic regression analysis was conducted using the variables that remained statistical significance Bonferroni correction. In order to avoid collinearity, variables related to sleep were not included in the multivariate analyses. The dependent variable was insomnia disorder diagnosis (0 = no insomnia disorder and 1 = insomnia disorder). A conditional entrance method was used to select variables in the model. All statistical hypotheses were two-sided and a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Sample Recruitment and Sample Features

During the recruitment period, 252 patients (58% males; mean age 37.6 ± 13.2 years old) met the inclusion criteria and accepted to participate in the study. In order of frequency, the combined presentation of ADHD was the most common (56.7%), followed by the inattentive presentation (39.7%) and hyperactive/impulsive presentation (3.6%). Regarding insomnia, 44.4% of patients met the criteria for insomnia disorder and 63.9% of the total sample participants had insomnia symptoms.

Results in Relation to the Presence of Insomnia Disorder

Sociodemographic, clinical, and psychometric variables are presented in **Table 1** according to the presence of insomnia disorder. Regarding the bivariate analysis, there were no

differences in sociodemographic features except for employment characteristics (ADHD patients with insomnia disorder were more unemployed). No significant differences were found on IQ between patients with insomnia disorder (101.08 ± 11.91 ; $T: 1.467$; $p = 0.144$) and those without that disorder (103.42 ± 13.10) and neither also when family psychiatric records were compared. Any medical record and high body index mass (BMI) were related to a higher prevalence of insomnia disorder. Regarding specific medical comorbidities, due to the small sample size, some medical diseases could not be statistically analyzed. However, it was observed that the group with insomnia disorder had a higher prevalence of pain syndrome compared with the group without insomnia disorder (18.9 vs. 13.2%) but a lower prevalence rate regarding diabetes mellitus (1.9 vs. 7.9%) and arterial hypertension (3.8 vs. 18.4%). No differences were found regarding other comorbidities, including cardiac, endocrine, gastrointestinal, respiratory, and neurological diseases. Similarly, several pharmacological treatments for those medical diseases were not analyzed because of small size. In any case, non-opioid analgesics were more used in patients with insomnia disorder (29.5 vs. 19.4%), while a fewer use of antihypertensive (4.5 vs. 22.6%) and oral antidiabetic medications (2.3 vs. 9.7%) was observed. No differences were found for other medication categories for medical conditions (e.g., endocrinological, neurological, cardiologic, and gastrointestinal medications) and psychiatric disorders (e.g., antidepressants, anxiolytics, anticonvulsants, and antipsychotics).

ADHD patients with any psychiatric comorbidity are more likely to present insomnia disorder, especially those who currently have mood disorders, anxiety disorder, any SUD, and any personality disorder (mainly cluster B personality disorders). Congruently, ADHD patients with insomnia disorder had higher BDI-II, STAI, and BIS-11 scores. Finally, a worse HRQoL (both physical and mental score) was observed in ADHD patients with insomnia disorder (**Table 1**).

Regarding ADHD variables and insomnia disorder, it was observed that insomnia disorder was most frequently presented in patients with the combined presentation of ADHD or with higher severity of ADHD (according to CGI, CAARS, and ADHD-RS). Patients who were in any pharmacological treatment had less prevalence of insomnia disorder (specifically those receiving methylphenidate). Longer periods of stable treatment were associated with lower rates of insomnia disorder (**Table 2**).

Regarding sleep assessment, patients with insomnia disorder presented higher scores on the ISI scale and the PSQI. When the PSQI subscales were analyzed, statistically significant results were reported. Likewise, patients with insomnia disorder had greater daytime sleepiness reported on the ESS. Finally, both the prescription of hypnotic medications and their number were higher in patients with insomnia disorder. No differences were found among the different groups of hypnotic medications and in the concomitant prescription of other psychotropic drugs (**Table 3**).

When the different insomnia phenotypes were analyzed, sleep-onset insomnia was the most frequent (32.9%), followed by sleep maintenance insomnia (31.0%), mixed insomnia (25.4%),

TABLE 1 | Sociodemographic and clinical characteristics according to insomnia disorder.

	Total % (n) or mean ± SD	Insomnia disorder % or mean ± SD		X ² or t	p
		Yes (44.4%)	No (55.6%)		
Sociodemographic features					
Sex (males)	58.7 (148)	58	59.3	0.4	0.841
Age	37.60 ± 13.22	38.49 ± 12.25	36.86 ± 13.95	0.967	0.334
Nationality (Spanish)	90.9 (229)	87.5	93.6	2.765	0.096
Marital status (single)	32.1 (81)	31.3	32.9	0.074	0.786
Level of studies (university studies)	56.3 (142)	50	61.4	3.304	0.069
Employment (employment)	59.5 (150)	52.7	65	6.098	0.047
Clinical characteristics					
Family psychiatric records	51.6 (130)	58	46.4	3.357	0.067
BMI	25.25 ± 4.41	26.24 ± 5.01	24.46 ± 3.70	3.126	0.020
Any medical records	36.5 (92)	47.3	27.9	10.170	0.001*
Previous psychiatric comorbidities	63.1 (159)	76.8	52.1	16.227	< 0.0001*
Mood disorders	44.0 (111)	53.6	36.4	7.419	0.006
Depressive disorders	27.0 (68)	32.1	22.9	2.723	0.099
Adaptation disorders	23.0 (58)	30.4	17.1	6.132	0.013
Anxiety disorders	32.5 (82)	45.5	22.1	15.511	< 0.0001*
Bipolar disorders	0.8 (2)	0.9	0.7	0.025	0.874
Substance use disorders	23.8 (60)	34.8	15	13.476	< 0.0001*
Alcohol use disorder	12.7 (32)	18.8	7.9	6.660	0.010
Cannabis use disorder	17.9 (45)	24.1	12.9	5.369	0.021
Cocaine use disorder	10.3 (26)	15.2	6.4	5.149	0.023
Any current psychiatric comorbidities	49.2 (124)	69.6	32.9	33.688	< 0.0001*
Current psychiatric comorbidities (without PD)	46.0 (116)	66.1	30	32.589	< 0.0001*
Any mood disorders	26.2 (66)	42	13.6	25.948	< 0.0001*
Depressive disorders	8.7 (22)	15.2	205	10.521	0.001
Adaptation disorders	17.5 (44)	26.8	10	12.165	< 0.0001
Anxiety disorders	17.9 (45)	26.8	10.7	10.957	0.001
Bipolar disorders	0.8 (2)	0.9	0.7	0.250	0.874
Autism disorders	4.0 (10)	3.6	4.3	0.083	0.773
Any substance use disorders	7.5 (19)	11.6	4.3	4.784	0.029
Alcohol use disorders	4 (10)	6.2	2.1	2.754	0.097
Cannabis use disorders	4.4 (11)	6.2	2.9	1.716	0.190
Cocaine use disorders	2 (5)	3.6	0.7	2.612	0.106
Any personality disorders	27.4 (69)	39.3	17.9	14.369	< 0.0001
Cluster A personality disorder	0.8 (2)	1.8	0	2.52	0.112
Cluster B personality disorder	10.7 (27)	16.1	6.4	6.048	0.014
Cluster C personality disorder	12.7 (32)	16.1	10	2.069	0.150
Personality disorder not specified	3.2 (8)	3.6	2.9	0.103	0.748
Psychometric features					
Depressive symptoms (BDI)	11.44 ± 10.27	15.81 ± 10.74	7.95 ± 8.41	6.344	< 0.0001*
Anxiety trait (STAI)	28.73 ± 12.81	34.84 ± 11.25	23.84 ± 11.87	7.485	< 0.0001*
Anxiety state (STAI)	25.86 ± 13.85	32.14 ± 13.73	20.84 ± 11.76	7.038	< 0.0001*
Impulsivity (BIS-11)	66.45 ± 16.08	70.93 ± 13.82	62.86 ± 16.89	4.078	< 0.0001*
Physical component summary of HRQoL (SF-36)	49.79 ± 8.47	47.15 ± 9.05	51.91 ± 7.35	4.509	< 0.0001*
Mental component summary of HRQoL (SF-36)	41.86 ± 11.32	34.26 ± 9.07	47.94 ± 9.04	11.916	< 0.0001*

PD, personality disorder.

*The result is statistically significant after Bonferroni correction.

TABLE 2 | ADHD variables related to insomnia disorder.

Variables	Total % (n) or mean ± SD	Insomnia disorder % or mean ± SD		X ² or t	p
		Yes (44.4%)	No (55.6%)		
ADHD presentation					
Inattentive	39.7 (100)	31.2	46.4	6.082	0.048
Hyperactive/impulsive	3.6 (9)	4.5	2.9		
Combined	56.7 (143)	64.3	50.7		
Clinical global impression—severity scale					
Borderline mentally ill (2)	6.0 (15)	0	10.7	101.134	<0.0001*
Mildly ill (3)	32.5 (82)	10.7	50		
Moderately ill (4)	25.0 (63)	20.5	28.6		
Markedly ill (5)	27.8 (70)	50.9	9.3		
Severely ill (6)	8.7 (22)	17.9	1.4		
Extremely ill (7)	0 (0)	0	0		
ADHD evaluation					
DIVA 2.0 (A)	7.29 ± 1.20	7.53 ± 1.27	7.11 ± 1.11	2.792	0.006
DIVA 2.0 (H/I)	5.05 ± 2.77	5.68 ± 2.81	4.55 ± 2.64	3.28	0.001*
CAARS (direct score)	20.87 ± 6.84	22.87 ± 5.85	19.28 ± 7.17	4.376	<0.0001*
ADHD-RS	26.02 ± 10.75	31.46 ± 9.69	21.67 ± 9.52	8.039	<0.0001*
Pharmacological treatment					
Any pharmacological treatment	59.5 (150)	51.8	65.7	5.01	0.025
Methylphenidate	34.1 (86)	25.9	40.7	6.08	0.014
Lisdexamfetamine	19.4 (49)	22.3	17.1	1.065	0.302
Atomoxetine	6.3 (16)	4.5	7.9	1.205	0.272
Guanfacine	1.6 (4)	0	2.9	3.252	0.071
Months in stable treatment	12.32 ± 15.89	4.97 ± 7.89	18.19 ± 18.11	7.767	<0.0001*

*The result is statistically significant after Bonferroni correction.

DIVA (A), Diagnostic Interview for ADHD in Adults criteria for attention deficit; DIVA (H/I), Diagnostic Interview for ADHD in Adults criteria for hyperactivity-impulsivity.

TABLE 3 | Sleep variables related to insomnia disorder.

Variables	Total % (n) or mean ± SD	Insomnia disorder % or mean ± SD		X ² or t	p
		Yes (44%)	No (55.6%)		
Screen use	71.4 (180)	87.5	58.6	25.515	<0.0001*
Total sleep time (h)	6.63 ± 1.32	5.82 ± 1.13	7.28 ± 1.09	10.42	<0.0001*
Insomnia severity index	8.96 ± 8.72	18.08 ± 4.07	1.67 ± 1.85	39.504	<0.0001*
Epworth sleepiness scale	5.46 ± 4.63	8.83 ± 3.30	2.76 ± 3.68	13.632	<0.0001*
Pittsburgh sleep quality index global score	6.98 ± 5.40	12.12 ± 3.33	2.87 ± 2.38	25.659	<0.0001*
Sleep treatment variables					
Use of sleep medication	15.9 (40)	25.9	7.9	15.157	<0.0001*
Sleep medication					
Benzodiazepines	7.9 (20)	15.2	2.1	14.471	<0.0001*
Antidepressants	4.4 (11)	6.2	2.9	1.716	0.190
Antipsychotics	3.2 (8)	3.6	2.9	0.103	0.748
Anticonvulsants	3.6 (9)	5.4	2.1	1.867	0.172
Melatonin	2.0 (5)	3.6	0.7	2.612	0.106
Psychiatric comorbidity medication without hypnotic effect	24.2 (61)	29.5	20	4.438	0.109
Number of baseline medication	0.22 ± 0.58	0.36 ± 0.70	0.11 ± 0.43	3.389	0.001*
Number of medications after first assessment	0.43 ± 0.85	0.83 ± 1.06	0.11 ± 0.41	7.385	<0.0001*

*The result is statistically significant after Bonferroni correction.

and early morning awakening (11.5%). These phenotypes were compared based on sociodemographic, ADHD, and psychiatric comorbidity characteristics. No statistically significant differences were found, except for age. Younger age was associated with sleep-onset insomnia (29.32 ± 9.50 ; $F = 8.426$; $p \leq 0.001$), while in older patients, maintenance

insomnia (40.78 ± 12.80), mixed insomnia (41.70 ± 11.43), and early awakening insomnia were the predominant phenotypes (43.50 ± 6.36).

Insomnia disorder and insomnia symptoms groups were characterized and compared in terms of contribution to cast more insight on the role of specific factors influencing

TABLE 4 | Sociodemographic and clinical features of ADHD patients according to insomnia disorder or insomnia symptoms.

	Total	Insomnia disorder	Insomnia symptoms	X^2 or t	p
	% (n) or mean \pm SD	(n = 112)	(n = 49)		
	(n = 161)	% or mean \pm SD			
Sociodemographic features					
Sex (males)	59.6 (96)	58	63.3	0.387	0.602
Age	38.51 ± 12.70	38.49 ± 12.25	35.55 ± 13.79	0.27	0.978
Clinical characteristics					
BMI	25.69 ± 4.69	26.24 ± 5.01	24.43 ± 3.59	2.581	0.011
Any medical records	43.5 (70)	47.3	34.7	2.212	0.168
Any current psychiatric comorbidities	60.9 (98)	69.6	40.8	11.892	0.001*
Any mood disorders	35.4 (57)	42.0	20.4	6.926	0.012
Anxiety disorders	23.0 (37)	26.8	14.3	3.009	0.083
Bipolar disorders	0.6 (1)	0.9	0		NA
Autism disorders	4.3 (7)	3.6	6.1	0.533	0.465
Any substance use disorders	9.3 (15)	11.6	4.1	2.285	0.154
Any personality disorders	34.2 (55)	39.3	22.4	4.296	0.047
Psychometric features					
Depressive symptoms (BDI)	13.82 ± 10.71	15.81 ± 10.74	9.27 ± 9.20	3.710	<0.0001*
Anxiety trait (STA)	34.46 ± 11.98	34.84 ± 11.25	27.02 ± 11.92	3.985	<0.0001*
Anxiety state (STA)	29.50 ± 13.68	32.14 ± 13.73	23.45 ± 11.58	3.869	<0.0001*
Impulsivity (BIS-11)	68.61 ± 14.77	70.93 ± 13.82	63.31 ± 15.62	3.093	0.002*
Physical component summary of HRQoL (SF-36)	48.26 ± 9.14	47.15 ± 9.05	50.80 ± 8.92	2.368	0.019
Mental component summary of HRQoL (SF-36)	38.02 ± 10.74	34.26 ± 9.07	46.62 ± 9.27	7.900	<0.0001**
ADHD variables					
ADHD presentation					
Inattentive	35.4 (57)	31.2	44.9	2.800	0.247
Hyperactive/impulsive	4.3 (7)	4.5	4.1		
Combined	60.2 (97)	64.3	51.0		
Clinical global impression—severity scale					
Borderline mentally ill (2)	3.1 (5)	0	10.2		NA
Mildly ill (3)	19.3 (31)	10.7	38.8		
Moderately ill (4)	24.8 (40)	20.5	34.7		
Markedly ill (5)	39.8 (64)	50.9	14.3		
Severely ill (6)	13.0 (21)	17.9	2.0		
Extremely ill (7)	0 (0)	0	0		
ADHD evaluation					
DIVA 2.0 (A)	7.40 ± 1.25	7.53 ± 1.27	7.10 ± 1.14	2.008	0.046
DIVA 2.0 (H/I)	5.37 ± 2.82	5.68 ± 2.81	4.65 ± 2.75	2.146	0.033
CAARS (direct score)	21.94 ± 6.57	22.87 ± 5.85	19.82 ± 7.63	2.496	0.015
ADHD-RS	28.91 ± 10.32	31.46 ± 9.69	23.10 ± 9.40	5.077	<0.0001*
Pharmacological treatment					
Months in stable treatment	8.83 ± 12.65	4.97 ± 7.89	17.65 ± 16.60	5.103	<0.0001**

NA: Chi-square test was considered not applicable when one or more of the cells had an expected count < 5.

*The result is statistically significant after Bonferroni correction.

**The result is statistically significant after logistic regression.

the transition between them. Compared with the insomnia symptoms group, it was observed that patients with insomnia disorder presented more current psychiatric comorbidities; higher depression, anxiety, and impulsivity psychometric scores; and a higher severity of ADHD according to ADHD-RS. The logistic regression showed that the months of stable ADHD treatment and the mental quality of life were greater among the patients with insomnia symptoms than among the patients with insomnia disorder and were independently associated ($X^2 = 66.932$; $p \leq 0.0001$, Nagelkerke $R^2 = 0.481$; constant value 1.129). On the other hand, no differences were found comparing personality disorders and SUD variables. Likewise, no differences were reported considering the different ADHD medications (Table 4).

Logistic Regression Models

Finally, three logistic regression models were conducted using the variables that retained statistical significance after Bonferroni correction and considering insomnia disorder as the dependent variable (Table 5). The first model evaluated ADHD characteristics. It was observed that higher ADHD severity, ADHD-RS, and fewer months of stable ADHD treatment were independently related to a higher prevalence of insomnia disorder ($X^2 = 139.95$; $p \leq 0.0001$, Nagelkerke $R^2 = 0.571$; constant value 6.239). The second logistic regression model analyzed medical and psychiatric comorbidities. In this model, current psychiatric disorders, previous history of anxiety disorders, and SUD were independently related to insomnia disorder ($X^2 = 47.84$; $p \leq 0.0001$, Nagelkerke $R^2 = 0.232$; constant value 1.338). Finally, the relationship between psychological features and insomnia disorder was explored by using the variables that were statistically significant in the bivariate analysis. Low scores on physical and mental components of HRQoL were independently associated with a higher prevalence of insomnia disorder ($X^2 = 108.48$; $p \leq 0.0001$, Nagelkerke $R^2 = 0.467$; constant value 7.358).

DISCUSSION

In line with our hypothesis, the current study highlights that ADHD and insomnia disorder comorbidity in adults is highly prevalent. Moreover, patients who suffer both conditions are more clinically severe. Therefore, our hypothesis is confirmed as patients are characterized by a greater severity of ADHD, more psychiatric comorbidities, an unstable ADHD treatment, and a poorer health-related quality of life.

In the current sample, 44.4% of patients met the criteria for insomnia disorder according to DSM-5 and 63.9% had insomnia symptoms. This high prevalence of insomnia disorder and insomnia symptoms in ADHD patients is in line with the prevalence of insomnia symptoms previously reported to be between 43 and 80% (11, 12, 14). These results may contribute to delimiting this wide range and provide more insights into the prevalence of insomnia symptoms (better known) and insomnia disorder (scarcely reported) in adults with ADHD.

Current results on ADHD presentations and insomnia disorder were similar to previous studies that describe combined presentation is more associated with insomnia symptoms (11). However, it is important to highlight that some studies reported worse sleep quality and greater fatigue for the inattentive presentation (13), while other investigations found no differences among ADHD presentations (12). In any case, differences among ADHD presentations may be related or mediated by ADHD severity (50). Our results point out that ADHD severity is independently associated with insomnia disorder. These findings reflect the negative impact that both hyperactivity/impulsivity and attentional symptoms severity have on sleep onset and maintenance (9, 51).

When analyzing sociodemographic variables, only unemployment was significantly associated with more risk of insomnia disorder. These results have been already reported in previous studies, suggesting that unemployment is associated with poorer mental health and lower physical activity, which could cause insomnia (52). Note that other sociodemographic

TABLE 5 | Multivariate analysis of variables associated with insomnia disorder.

Variables	Wald	gl.	Sig.	OR	95% CI	
					Lower	Upper
Model 1: ADHD-related variables						
CGI	42.048	1	<0.0001	3.800	2.538	5.688
Stable ADHD treatment (months)	14.453	1	<0.0001	0.943	0.915	0.972
ADHD-RS	5.221	1	0.022	1.045	1.000	1.085
Model 2: variables related to medical and psychiatric comorbidities						
Any current psychiatric comorbidity	19.437	1	<0.0001	3.542	2.019	6.215
Previous anxiety disorder	7.441	1	0.006	2.263	1.258	4.069
Previous SUD	5.789	1	0.016	2.225	1.160	4.267
Model 3: variables related to the psychological evaluation of comorbidity						
Physical component of HRQoL	3.902	1	0.048	0.961	0.923	1.000
Mental component of HRQoL	58.064	1	<0.0001	0.874	0.844	0.905

characteristics (e.g., sex, age, civil status) were not significantly related to insomnia disorder.

In line with other studies, patients with insomnia disorder had higher BMI (53). Obesity is usually related to greater morbidity and, in young adults, also to a worse lifestyle and health factors that may bring on the presence of insomnia disorder. Regarding medical conditions, due to the sample size, the current study was not able to find the results from previous reports about how insomnia disorder is related to a higher prevalence of hypertension, diabetes, gastrointestinal diseases, and cardiologic problems (54, 55). Only a higher frequency of pain syndrome was observed among patients with insomnia disorder, as well as their respective analgesic treatment.

Congruently with prior research (9, 56), psychiatric comorbidities were independently related to insomnia disorder. Regarding specific comorbidities, previous history of anxiety disorders and SUD, as well as current anxiety disorders, mood disorders, and SUD, were statistically significant in the bivariate analysis. SUD patients use to have a higher prevalence of insomnia disorder due to the disruptive effect that drugs of abuse and alcohol have on sleep (57). This interferes with the ease of falling asleep, increasing the difficulty in maintaining sleep and altering the cycling of the sleep stage. The relationship of previous SUD with insomnia disorder could be explained by the sleep disruptions that drug consumption may have generated, as well as the lack of healthy habits usually associated. Additionally, personality disorder comorbidity was statistically significant, specifically those from cluster B. Interestingly, some highly characteristic traits of these disorders such as impulsive behavior and emotional instability have been linked to a higher prevalence of insomnia and sleep disturbances (58). Additionally, regarding psychopharmacological treatments used for psychiatric comorbidities, our data showed a low frequency of prescription, which could be related to the high prevalence of psychiatric comorbidity.

Regarding pharmacological treatment, stimulant medications have shown to have a greater effect size on ADHD symptoms compared with atomoxetine (59). Probably, the drug dose and formulation are among the main factors that influence insomnia as an adverse effect. While some medication action can exceed 12 h, others last between 4 and 8 h. Although this adverse effect seems to be mitigated after 2 months of treatment (26, 27), it is possible that the long release presentations may cause greater insomnia by extending their effect until the beginning of the night.

Our results are congruent with the studies that indicate that pharmacological treatment would improve insomnia symptoms (11), even in adult drug-naïve ADHD patients (60). Subjects who were in pharmacological treatment showed significantly less prevalence of insomnia disorder, specifically those who were prescribed with methylphenidate. Note that longer periods of stable treatment were associated with lower rates of insomnia disorder (even when confounding variables were controlled for). Some authors describe that the pharmacological treatment effect on insomnia symptoms should be analyzed from a broad perspective that considers the clinical characteristics and severity of ADHD, suggesting the existence of a specific phenotype in ADHD patients who might respond better to this treatment (61).

In any case, it is important that more research is conducted on this issue.

Concerning insomnia phenotypes, when considering the different risk factors, only age had statistically significant association. As previous studies reported (62, 63), younger patients had more frequently sleep-onset insomnia phenotype. However, in contrast to those studies, no differences were found regarding psychiatric and medical characteristics (63). This finding could be related to a sample bias as the current sample had a high prevalence of psychiatric comorbidities.

The current analysis exposed a higher incidence of insomnia disorder in patients who use screens in the half-hour before bedtime. Exposure to blue light from these devices has been associated with a greater alteration of circadian rhythms, as well as a higher prevalence of sleep-onset insomnia and poorer sleep quality (64). Some authors point out an excessive use of technology at night in the ADHD population (65).

Regarding health-reported quality of life, insomnia disorder was independently related to a negative impact on both physical and mental components of HRQoL. Only patients without insomnia disorder presented normal scores in the physical component of HRQoL. Physical and mental components were affected in patients with insomnia disorder compared with normative data (66). Therefore, insomnia disorder is associated with functionality and worse HRQoL in these patients. On the other hand, different studies have found a negative correlation between ADHD symptoms, the severity of ADHD, and its comorbid pathologies, and the scores on the quality of life scales (67–69). Our results point out that insomnia disorder contributes to worsening of this perception in adults with ADHD, and conversely, its treatment and remission may imply an improvement in the quality of life.

Finally, when characterizing the insomnia symptoms group, our results point that patients with insomnia symptoms had lower clinical severity of ADHD according to the ADHD-RS and a greater number of months of stability of the ADHD treatment. Furthermore, our results showed lower psychiatric comorbidity and better mental component of the HRQoL in patients with insomnia symptoms when they were compared with patients with insomnia disorder. These results, which support our hypothesis, could contribute to identify the factors of severity of ADHD, psychiatric comorbidity, and quality of life that could be associated with the transition between both clinical categories: insomnia disorder and insomnia symptoms.

This study should be analyzed regarding its limitations. First, objective or electrophysiological measures of sleep such as polysomnography or actigraphy were not used. The use of these instruments would provide more strength to the results. Second, the cross-sectional design does not allow analyzing the bilateral association. Third, the effect of pharmacological prescriptions for the treatment of psychiatric comorbidities, specifically mood disorders, was not controlled. Fourth, except for the use of screens before sleeping, no other patient sleep hygiene measures were recorded and neither do the patients diet characteristics. On the other hand, this research has important strengths. To the best of our knowledge, this would be the first published study evaluating the relationship of adult ADHD with insomnia disorder according to the diagnostic criteria of

DSM-5 in adult patients. Furthermore, to avoid confounding factors, those patients who suffered any other sleep disorder that could be confused with insomnia disorder (e.g., obstructive sleep apnea, circadian rhythm disorder) were excluded from the study. Finally, we must emphasize that the sample has included naive patients and treated patients, which allows us to better assess the impact of the treatment, as well as to bring the results closer to the reality of clinical practice.

The current study points out that adult ADHD patients with insomnia disorder have a worse clinical presentation due to a higher ADHD severity, more comorbidities, and worse quality of life. These results may contribute to a better understanding and clinical approach of insomnia disorder in the context of a wide and heterogeneous pathology such as ADHD, by allowing to identify some of the sociodemographic, clinical, and comorbidity characteristics associated with both disorders when they occur together.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study can be available on request to the corresponding author. Part of the data may not be allowed for distribution to others than the research group that conducted the study as may violate ethical and/or legal regulations of written consent.

REFERENCES

- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association (2013).
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Prim*. (2015) 1:15020. doi: 10.1038/nrdp.2015.20
- Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros Á, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. (2009) 194:204–11. doi: 10.1192/bjp.bp.107.048827
- Pallesen S, Sivertsen B, Nordhus IH, Bjorvatn B. A 10-year trend of insomnia prevalence in the adult Norwegian population. *Sleep Med*. (2014) 15:173–9. doi: 10.1016/j.sleep.2013.10.009
- Ohayon MM. Epidemiological overview of sleep disorders in the general population. *Sleep Med Res*. (2011) 2:1–9. doi: 10.17241/smr.2011.2.1.1
- Léger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M. An international survey of sleeping problems in the general population. *Curr Med Res Opin*. (2008) 24:307–17. doi: 10.1185/030079907X253771
- Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Mérette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med*. (2006) 7:123–30. doi: 10.1016/j.sleep.2005.08.008
- Díaz-Román A, Mitchell R, Cortese S. Sleep in adults with ADHD: systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Neurosci Biobehav Rev*. (2018) 89:61–71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.02.014
- Instanes JT, Klungsoyr K, Halmøy A, Fasmer OB, Haavik J. Adult ADHD and comorbid somatic disease: a systematic literature review. *J Atten Disord*. (2018) 22:203–28. doi: 10.1177/1087054716669589
- 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) 52:784–96. doi: 10.1016/j.jaac.2013.06.001
- Bjorvatn B, Brevik EJ, Lundervold AJ, Halmøy A, Posserud MB, Instanes JT, et al. Adults with attention deficit hyperactivity disorder report high symptom

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitari Vall d'Hebron. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

CF, CD, LG-L, and JR-Q conceived, designed, and supervised the study. CF, CD, VR, and MC contributed data or analysis tools. CF, VR, and MC collected the data. CF, CD, LG-L, and RP-A performed the data analysis. CF, CD, VR, LG-L, RP-A, MC, and JR-Q wrote the manuscript. JR-Q secured funding for the study. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

The research leading to these results has received funding from the Instituto de Salud Carlos III (PI18/01788) and supported by the EU's Horizon 2020 Programme (Grant No. 667302, CoCA and Grant No. 728018 Eat2beNICE).

levels of troubled sleep, restless legs, and cataplexy. *Front Psychol*. (2017) 8:1–11. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01621

- Fisher BC, Garges DM, Yoon SYR, Maguire K, Zipay D, Gambino AM. Sex differences and the interaction of age and sleep issues in neuropsychological testing performance across the lifespan in an add/adhd sample from the years 1989 to 2009. *Psychol Rep*. (2014) 114:404–38. doi: 10.2466/15.10.PR0.114k23w0
- Yoon SYR, Jain UR, Shapiro CM. Sleep and daytime function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: subtype differences. *Sleep Med*. (2013) 14:648–55. doi: 10.1016/j.sleep.2013.03.003
- Voinescu BI, Szentagotai A, David D. Sleep disturbance, circadian preference and symptoms of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Neural Transm*. (2012) 119:1195–204. doi: 10.1007/s00702-012-0862-3
- Fuller-Thomson E, Lewis DA, Agbeyaka SK. Attention-deficit/hyperactivity disorder casts a long shadow: findings from a population-based study of adult women with self-reported ADHD. *Child Care Health Dev*. (2016) 42:918–27. doi: 10.1111/cch.12380
- Philipsen A, Hornyak M, Riemann D. Sleep and sleep disorders in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med Rev*. (2006) 10:399–405. doi: 10.1016/j.smrv.2006.05.002
- Chiang HL, Gau SS, Ni HC, Chiu YN, Shang CY, Wu YY, et al. Association between symptoms and subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder and sleep problems/disorders. *J Sleep Res*. (2010) 19:535–45. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00832.x
- Scarpelli S, Gorgoni M, D'Atti A, Reda F, De Gennaro L. Advances in understanding the relationship between sleep and attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *J Clin Med*. (2019) 8:1737. doi: 10.3390/jcm8101737
- Schredl M, Alm B, Sobanski E. Sleep quality in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. (2007) 257:164–8. doi: 10.1007/s00406-006-0703-1
- Helfer B, Bozhilova N, Cooper RE, Douzenis JI, Maltezos S, Asherson P. The key role of daytime sleepiness in cognitive functioning of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Psychiatry*. (2020) 63:e31. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.28

21. ten Have M, Penninx BWJH, van Dorsselaer S, Tuithof M, Kleinjan M, de Graaf R. Insomnia among current and remitted common mental disorders and the association with role functioning: results from a general population study. *Sleep Med.* (2016) 25:34–41. doi: 10.1016/j.sleep.2016.07.015
22. Wynchank D, Bijlenga D, Beekman AT, Kooij JJS, Penninx BW. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and insomnia: an update of the literature. *Curr Psychiatry Rep.* (2017) 19:98. doi: 10.1007/s11920-017-0860-0
23. Van Veen MM, Kooij JJS, Boonstra AM, Gordijn MCM, Van Someren EJW. Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol Psychiatry.* (2010) 67:1091–6. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.12.032
24. Kirov R, Brand S. Sleep problems and their effect in ADHD. *Expert Rev Neurother.* (2014) 14:287–99. doi: 10.1586/14737175.2014.885382
25. Kooij JS, Bijlenga D. The circadian rhythm in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: current state of affairs. *Expert Rev Neurother.* (2013) 13:1107–16. doi: 10.1586/14737175.2013.836301
26. Stein MA, Weiss M, Hlavaty L. ADHD treatments, sleep, and sleep problems: complex associations. *Neurotherapeutics.* (2012) 9:509–17. doi: 10.1007/s13311-012-0130-0
27. Lecendreux M, Cortese S. Sleep problems associated with ADHD: a review of current therapeutic options and recommendations for the future. *Expert Rev Neurother.* (2007) 7:1799–806. doi: 10.1586/14737175.7.12.1799
28. Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Richarte V, Valero S, Gómez-Barros N, Nogueira M, et al. Criterion and concurrent validity of conners adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Rev Psiquiat y Salud Ment.* (2012) 5:229–35. doi: 10.1016/j.rpsm.2012.05.004
29. Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, Richarte V, Corrales M, Palma F, Ibáñez P, et al. Criteria and concurrent validity of DIVA 2.0: a semi-structured diagnostic interview for adult ADHD. *J Atten Disord.* (2019) 23:1126–35. doi: 10.1177/1087054716646451
30. Pettersson R, Söderström S, Nilsson KW. Diagnosing ADHD in adults: an examination of the discriminative validity of neuropsychological tests and diagnostic assessment instruments. *J Atten Disord.* (2018) 22:1019–31. doi: 10.1177/1087054715618788
31. Erhardt D, Epstein JN, Conners CK, Parker JDA, Sitarenios G. Self-ratings of ADHD symptoms in adults II: reliability, validity, and diagnostic sensitivity. *J Atten Disord.* (1999) 3:153–8. doi: 10.1177/108705479900300304
32. Macey K. Conners' adult ADHD rating scales (CAARS). By C.K. Conners, D. Erhardt, M.A. Sparrow. New York: Multihealth Systems, Inc., 1999. *Arch Clin Neuropsychol.* (2003) 18:431–7. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00021-0
33. Richarte V, Corrales M, Pozuelo M, Serra-Pla J, Ibáñez P, Calvo E, et al. Spanish validation of the adult attention deficit/hyperactivity disorder rating scale (ADHD-RS): relevance of clinical subtypes. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* (2017) 10:185–91. doi: 10.1016/j.rpsm.2017.10.003
34. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration (1976).
35. First MB, Gibbon M, Spitzer R, Williams J, Benjamin L. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Personality Disorders (SCID-II)*. Washington, DC: American Psychiatric Association (1997).
36. Drill R, Nakash O, Defife JA, Westen D. Assessment of clinical information: comparison of the validity of a structured clinical interview (the SCID) and the clinical diagnostic interview. *J Nerv Ment Dis.* (2015) 203:459–62. doi: 10.1097/NMD.0000000000000300
37. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio: TX Psychol Corp. (1996).
38. Kapci EG, Uslu R, Turkcapan H, Karaoglan A. Beck depression inventory II: evaluation of the psychometric properties and cut-off points in a Turkish adult population. *Depress Anxiety.* (2008) 25:E104–10. doi: 10.1002/da.20371
39. Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Inventory*. Palo Alto: Consult Psychol Press (1970).
40. Guillén-Riquelme A, Buela-Casal G. Actualización psicométrica y funcionamiento diferencial de los ítems en el state trait anxiety inventory (STAI). *Psicothema.* (2011) 23:510–5.
41. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* (1995) 51:768–74. doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1
42. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* (2011) 34:601–8. doi: 10.1093/sleep/34.5.601
43. Gagnon C, Bélanger L, Ivers H, Morin CM. Validation of the insomnia severity index in primary care. *J Am Board Fam Med.* (2013) 26:701–10. doi: 10.3122/jabfm.2013.06.130064
44. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* (1989) 28:193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
45. Hita-Contreras F, Martínez-López E, Latorre-Román PA, Garrido F, Santos MA, Martínez-Amat A. Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh sleep quality index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* (2014) 34:929–36. doi: 10.1007/s00296-014-2960-z
46. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* (1991) 14:540–5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
47. Trimmel K, Zebrowska M, Böck M, Stefanic A, Mayer D, Klösch G, et al. Wanted: a better cut-off value for the Epworth sleepiness scale. *Wien Klin Wochenschr.* (2018) 130:349–55. doi: 10.1007/s00508-017-1308-6
48. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care.* (1992) 30:473–83. doi: 10.1097/00005650-199206000-00002
49. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O' Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Br Med J.* (1992) 305:160–4. doi: 10.1136/bmj.305.6846.160
50. Corkum P, Davidson F, MacPherson M. A framework for the assessment and treatment of sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am.* (2011) 58:667–83. doi: 10.1016/j.pcl.2011.03.004
51. Evren B, Evren C, Dalbudak E, Topcu M, Kutlu N. The impact of depression, anxiety, neuroticism, and severity of internet addiction symptoms on the relationship between probable ADHD and severity of insomnia among young adults. *Psychiatry Res.* (2019) 271:726–31. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.010
52. Kawata Y, Maeda M, Sato T, Maruyama K, Wada H, Ikeda A, et al. Association between marital status and insomnia-related symptoms: findings from a population-based survey in Japan. *Eur J Public Health.* (2020) 30:144–9. doi: 10.1093/eurpub/ckz1119
53. Grandner MA, Schopfer EA, Sands-Lincoln M, Jackson N, Malhotra A. Relationship between sleep duration and body mass index depends on age. *Obesity.* (2015) 23:2491–8. doi: 10.1002/oby.21247
54. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep.* (2007) 30:213–8. doi: 10.1093/sleep/30.2.213
55. Dikeos D, Georgantopoulos G. Medical comorbidity of sleep disorders. *Curr Opin Psychiatry.* (2011) 24:346–54. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283473375
56. Weibel S, Jermann F, Weiner L, Nicastro R, Ardu S, Pham E, et al. Insomnia in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparison with borderline personality disorder population in a clinical setting and control participants. *Compr Psychiatry.* (2017) 76:119–28. doi: 10.1016/j.comppsych.2017.04.009
57. Roehrs TA, Roth T. Sleep disturbance in substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am.* (2015) 38:793–803. doi: 10.1016/j.psc.2015.07.008
58. Van Veen MM, Karsten J, Lancel M. Poor sleep and its relation to impulsivity in patients with antisocial or borderline personality disorders. *Behav Med.* (2017) 43:218–26. doi: 10.1080/08964289.2017.1313719
59. Bitter I, Angyalosi A, Czobor P. Pharmacological treatment of adult ADHD. *Curr Opin Psychiatry.* (2012) 25:529–34. doi: 10.1097/YCO.0b013e328356f87f
60. Tsai FJ, Tseng WL, Yang LK, Gau SSF. Psychiatric comorbid patterns in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: treatment effect and subtypes. *PLoS ONE.* (2019) 14:e0211873. doi: 10.1371/journal.pone.0211873
61. Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* (2015) 7:1–18. doi: 10.1007/s12402-014-0151-0
62. Pillai V, Roth T, Drake CL. The nature of stable insomnia phenotypes. *Sleep.* (2015) 38:127–38. doi: 10.5665/sleep.4338
63. Bjoroy I, Jørgensen VA, Pallesen S, Bjorvatn B. The prevalence of insomnia subtypes in relation to demographic characteristics, anxiety, depression,

- alcohol consumption and use of hypnotics. *Front Psychol.* (2020) 11:527. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00527
64. Mak YW, Sau Ting Wu C, Wing Shun Hui D, Lam SP, Tse HY, Yu WY, et al. Association between screen viewing duration and sleep duration, sleep quality, and excessive daytime sleepiness among adolescents in Hong Kong. *Int J Environ Res Public Health.* (2014) 11:11201–19. doi: 10.3390/ijerph111111201
65. Thoma VK, Schulz-Zhecheva Y, Oser C, Fleischhaker C, Biscaldi M, Klein C. Media use, sleep quality, and ADHD symptoms in a community sample and a sample of ADHD patients aged 8 to 18 years. *J Atten Disord.* (2020) 24:576–89. doi: 10.1177/1087054718802014
66. Daigre C, Grau-López L, Rodríguez-Cintas L, Ros-Cucurull E, Sorribes-Puertas M, Esculies O, et al. The role of dual diagnosis in health-related quality of life among treatment-seeking patients in Spain. *Qual Life Res.* (2017) 26:3201–9. doi: 10.1007/s11136-017-1668-4
67. Agarwal R, Goldenberg M, Perry R, Ishak WW. The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Innovat Clin Neurosci.* (2012) 9:10–21.
68. Lensing MB, Zeiner P, Sandvik L, Opjordsmoen S. Quality of life in adults aged 50+ with ADHD. *J Atten Disord.* (2015) 19:405–13. doi: 10.1177/1087054713480035
69. Gudjonsson GH, Sigurdsson JF, Eijólfssdóttir GA, Smari J, Young S. The relationship between satisfaction with life, ADHD symptoms, and associated problems among university students. *J Atten Disord.* (2009) 12:507–15. doi: 10.1177/1087054708323018

Conflict of Interest: CF has received fees to give talks for Shire/Takeda and Rubio. VR has received travel awards (train tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Shire in the last 3 years. LG-L has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Lundbeck, Servier, Otsuka, and Pfizer. RP-A has received fees to give talks for Exeltis, Lundbeck, MSD, Mundipharma, and Takeda. JR-Q was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Shire, Takeda, Bial, Shionogui, Lundbeck, Almirall, Braingaze, Sincrolab, Medice, and Rubió in the last 5 years. He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Janssen-Cilag, Rubió, Shire, Takeda, Shionogui, Bial, Medice, and Eli-Lilly. The Department of Psychiatry chaired by him received unrestricted educational and research support from the following companies in the last 5 years: Eli-Lilly, Lundbeck, Janssen-Cilag, Actelion, Shire, Ferrer, Oryzon, Roche, Psious, and Rubió.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Fadeuilhe, Daigre, Richarte, Grau-López, Palma-Álvarez, Corrales and Ramos-Quiroga. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ESTUDIO 2: THE IMPACT OF INSOMNIA DISORDER ON ADULT ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER SEVERITY: A SIX-MONTH FOLLOW-UP STUDY

Referencia: Fadeuilhe, C., Daigre, C., Grau-López, L., Richarte, V., Palma-Álvarez, R. F., Corrales, M., Sáez, B., Baz, M., & Ramos-Quiroga, J. A. (2022). The impact of insomnia disorder on adult attention-deficit/hyperactivity disorder severity: A six-month follow-up study. *Psychiatry research*, 308, 114349. PMID: 34998087 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114349>.

Revista: *Psychiatry Research*.

Factor de impacto: esta revista multidisciplinaria de primer cuartil, según el *Scimago Journal & Country Rank* (SJR), está indexada en el *Journal Citation Reports* con un factor de impacto actual de 3,222.

RESUMEN

Justificación y objetivos: La relación longitudinal entre el trastorno de insomnio y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) del adulto ha sido poco investigada. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la relación entre la remisión del trastorno de insomnio y la gravedad clínica del TDAH en adultos, las comorbilidades médicas y psiquiátricas y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en un seguimiento de 6 meses.

Métodos: Noventa y dos pacientes adultos con TDAH y trastorno de insomnio (52,2% hombres; edad media $39,5 \pm 11,0$ años) fueron evaluados de forma exhaustiva a nivel basal, a los 3 y 6 meses de seguimiento. La evaluación incluyó entrevistas semiestructuradas (para el TDAH y su comorbilidad), la *Pittsburgh Sleep Quality Index*, la *Insomnia Severity Index* y la *Epworth Sleepiness Scale*. El diagnóstico del TDAH y del trastorno de insomnio se realizó de acuerdo con los criterios del DSM-5. Tanto en la visita basal como en las de seguimiento, se administró al paciente psicoeducación y pautas de higiene del sueño y, en caso necesario, se pautó tratamiento farmacológico para el insomnio.

Resultados: Ochenta y siete pacientes completaron el seguimiento a los 6 meses. La remisión del trastorno de insomnio se reportó en el 72,4% de los casos y

se relacionó con una mejoría de los síntomas y de la gravedad del TDAH a lo largo del seguimiento. Además, tanto la mejoría de las comorbilidades psiquiátricas como de la CVRS se asociaron con la remisión del trastorno de insomnio.

Conclusión: Los resultados de este estudio señalan que el tratamiento del trastorno de insomnio en pacientes adultos con TDAH —al reducir su gravedad— puede tener un papel relevante en los distintos enfoques terapéuticos del TDAH.



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

The impact of insomnia disorder on adult attention-deficit/hyperactivity disorder severity: A six-month follow-up study

C. Fadeuilhe^{a, b, c, d}, C. Daigre^{a, b, c, d}, L. Grau-López^{a, b, c, d}, V. Richarte^{a, b, c, d}, R. F. Palma-Álvarez^{a, b, c, d}, M. Corrales^{a, b, c, d}, B. Sáez^{a, c}, M. Baz^{a, c}, J.A. Ramos-Quiroga^{a, b, c, d}

^a Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain

^b Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Barcelona, Catalonia, Spain

^c Group of Psychiatry, Mental Health and Addiction, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain

^d Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Insomnia disorder
ADHD
Severity
Comorbidity
Treatment
Psychiatric comorbidities

ABSTRACT

Background and objectives: The longitudinal relationship between insomnia disorder and adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has been scarcely investigated. This study aimed to evaluate the relationship between the remission of insomnia disorder and adult ADHD clinical severity, psychiatric and medical comorbidities, and the health-related quality of life (HRQoL) in a 6-month follow-up.

Methods: Ninety-two adult patients with ADHD and insomnia disorder (52.2% males; mean age 39.5 ± 11.0 years) were comprehensively assessed at baseline, 3 months, and 6 months of a follow-up period. The evaluation included semi-structured interviews (for ADHD and comorbidity assessment), the Pittsburgh Sleep Quality Index, Insomnia Severity Index, and Epworth Sleepiness Scale. The diagnosis of ADHD and insomnia disorder was performed according to DSM-5 criteria. At baseline and follow-up, psychoeducation/sleep hygiene and, if necessary, pharmacological were prescribed for insomnia.

Results: Eighty-seven patients completed the 6-month follow-up. Insomnia disorder remission was reported in 72.4% of cases and was related to a greater improvement in ADHD symptoms and severity throughout the follow-up period. Additionally, an improvement in psychiatric comorbidities and better HRQoL were associated with insomnia disorder remission.

Conclusion: The current study highlights that the treatment of insomnia disorder in ADHD adult patients may have an important role in the outcome of ADHD therapeutic approaches by reducing their severity.

1. Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a persistent neurodevelopmental disorder characterized by inattention and/or hyperactivity-impulsivity (APA, 2013). ADHD affects approximately 5% of children and adolescents, and 2–3% of adults worldwide (Faraone et al., 2015). Throughout an individual's lifetime, ADHD can increase the risk of other psychiatric disorders such as anxiety disorders, mood disorders, substance use disorders, behavior disorders, and sleep disorders (Faraone et al., 2015; Fayyad et al., 2017).

Insomnia is considered a highly distressing and disabling condition that is highly prevalent in the general population. The prevalence of insomnia symptoms ranges between 10 and 48% (Chung et al., 2015) while the prevalence of insomnia disorder is estimated at between 12

and 20% in the adult general population (Buysse, 2013; Morin et al., 2011; Roth et al., 2011). Insomnia usually has a chronic course in 40–70% of subjects suffering this condition (Buysse, 2013; Morin et al., 2009), and the prevalence of chronic insomnia is estimated at between 9 and 12% (Kay-Stacey and Attarian, 2016). Furthermore, insomnia has several negative consequences for individual functioning, and several studies have shown that it is related to impairments in productivity, absenteeism problems, and increased healthcare costs (Kessler et al., 2011).

Sleep problems are common and clinically severe among adults with ADHD, (Bjorvatn et al., 2017). It is reported that about 67% of adults with ADHD have insomnia symptoms compared to 29% in the general population (Brevik et al., 2017). This relationship has bidirectional consequences on both disorders, since greater severity of ADHD is

* Corresponding author at: Psychiatric Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain
E-mail address: cfadeuilhe@vhebron.net (C. Fadeuilhe).

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114349>

Received 15 June 2021; Received in revised form 14 December 2021; Accepted 17 December 2021

Available online 20 December 2021

0165-1781/© 2021 The Authors.

Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

associated with an increased risk of insomnia (Instones et al., 2018; Schredl et al., 2007), and in the opposite direction, increased severity of insomnia worsens ADHD symptoms (Gamble et al., 2013; Gau et al., 2007; Mahajan et al., 2010). Likewise, some research suggests that insomnia is related to attentional impairments, leading to the intensification of ADHD-like symptoms (Voinescu et al., 2012; Wynchank et al., 2017). Besides, there is emerging evidence that insomnia also has a bidirectional relationship with other psychiatric disorders. Specifically, it may be a risk factor for depression and anxiety disorder (Blank et al., 2015; Okajima et al., 2012; Sivertsen et al., 2014), and depression and substance use disorders have been related to an increased risk of insomnia (Schredl et al., 2007; Sivertsen et al., 2015).

Recent studies suggest that pharmacological treatments for ADHD may have a beneficial effect on insomnia symptoms by improving daytime sleepiness (Boonstra et al., 2007; Surman et al., 2009; Surman and Roth, 2011; Tsai et al., 2019), especially ADHD stimulant medications (Brevik et al., 2017). Meanwhile, previous research reported that insomnia symptoms can be induced as an adverse effect of ADHD medications (both stimulants and atomoxetine) (Adler et al., 2009; Kirov and Brand, 2014; Kooij and Bijnenga, 2013; Wilens et al., 2002), this adverse effect seeming to be mitigated after two months (Lecendreux and Cortese, 2007; Stein et al., 2012).

Hence, adult ADHD and insomnia have a complex and not always well-understood relationship, as most studies have been conducted on child and adolescent populations. Despite the increased scientific interest in the relationship between ADHD and insomnia (some reviews and meta-analysis have been published on this issue), most research has been cross-sectional (Díaz-Román et al., 2018; Hvolby, 2015; Instones et al., 2018; Schredl et al., 2007; Surman et al., 2009; Weibel et al., 2017; Yoon et al., 2013).

Few longitudinal studies have been published on adult ADHD and insomnia, and these have reported mixed conclusions. For instance, a four-decade longitudinal study showed that ADHD diagnosis in childhood is not related to insomnia symptoms at 38 years of age (Goldman-Mellor et al., 2014). Another longitudinal study on twins described how childhood ADHD were associated to poor quality sleep in young adulthood only if ADHD persists, and interestingly, ADHD and sleep disturbances in young adults were associated due to genetic and non-shared environmental influences (Gregory et al., 2017).

As stated above, the longitudinal relationship between insomnia disorder and adult ADHD has rarely been investigated. This study aims to evaluate the relationship between the remission of insomnia disorder and adult ADHD severity, psychiatric comorbidities, and the health-related quality of life (HRQoL) in a 6-month follow-up. We hypothesize that insomnia disorder remission is associated to a greater clinical improvement in ADHD severity, and has a positive impact on psychiatric comorbidities and the HRQoL in adult ADHD patients.

2. Material and methods

2.1. Participants

This is a 6-month follow-up study conducted in the Adult ADHD Program of the Hospital Universitari Vall d'Hebron (Spain). 92 adult ADHD patients were recruited consecutively between April 2019 and June 2020. This study was approved by the hospital's Clinical Research Ethics Committee. All the participants voluntarily agreed to take part in the study and did not receive any financial compensation.

The inclusion criteria were to be over 18 years old, fulfill criteria for ADHD and insomnia disorder according to the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (APA, 2013), have stable ADHD pharmacological treatment without changes at least in the last 3 months, and accept and sign the informed consent prior to participation. Those patients with a sleep disorder diagnosis other than insomnia disorder (e. g., circadian rhythm disorder), intellectual disability (intelligence quotient below 70), or any medical condition

that might explain ADHD-like symptoms were excluded.

2.2. Assessment

The adult ADHD and insomnia disorder diagnosis was established according to DSM-5 criteria by senior psychiatrists and psychologists experienced in the diagnosis of adult ADHD and sleep disorders. These trained practitioners also performed the entire assessment process using validated instruments.

2.2.1. ADHD assessment

The *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV* (CAADID) (Epstein and Kollins, 2006; Ramos-Quiroga et al., 2012) and the *Diagnostic Interview for ADHD in Adults* (DIVA 2.0) (Ramos-Quiroga et al., 2019) were used for ADHD diagnosis. The CAADID is a semi-structured diagnostic interview that evaluates ADHD from childhood to adulthood and the DIVA 2.0 assesses diagnosis criteria. The *Conners' Adult ADHD Rating Scales – Long Version* (CAARS) (Macey, 2003) was used for clinical evaluation of ADHD. The clinical severity of ADHD was evaluated using the *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS) (DuPaul et al., 1998), the *Clinical Global Impression- Severity Scale* (CGI-S) (Guy, 1976) and the *Improvement scale* (CGI-I) (Guy, 1976).

2.2.2. Insomnia disorder assessment

Three validated instruments were used to evaluate insomnia, sleep, and related disorders at baseline and at 3- and 6-month follow-up. Sleep quality and its alterations in the last month were assessed using the *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) (Buysse et al., 1989) a 19-item self-reported questionnaire that assesses seven components related to sleep: sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication and daytime dysfunction. The *Insomnia Severity Index* (ISI) (Bastien et al., 2001) was used to evaluate insomnia severity in the last month considering the severity of sleep onset, sleep maintenance, and early morning awakening problems, sleep dissatisfaction, interference of sleep difficulties with daytime functioning, noticeability of sleep problems by others, and distress caused by sleep difficulties. The *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) is a self-reported eight-item scale (Johns, 1991) that was used to measure daytime sleepiness in the last month. Additionally, insomnia improvement throughout the follow-up was evaluated by the CGI-I (Guy, 1976). Patients' previous diagnosis or current symptoms suggesting a sleep disorder other than insomnia (e.g., obstructive sleep apnea syndrome or circadian rhythm disorder) were clinically evaluated at baseline and at 3- and 6-month follow-up.

2.2.3. Psychiatry comorbidity assessment

The *Structured Clinical Interview for DSM for axis I and axis-II* diagnoses (SCID-I and SCID-II) (First, 1997) were used to assess patients' psychiatric comorbidities other than ADHD and insomnia disorder. Moreover, the *Beck Depression Inventory II* (BDI-II) was used for the evaluation of depressive symptomatology (Beck et al., 1996). Finally, the *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) was administered to measure trait and state anxiety (Spielberg et al., 1970).

2.2.4. Health-Related quality of life (HRQoL) assessment

The short-form questionnaire SF-36 was used for HRQoL evaluation (Ware and Sherbourne, 1992). This questionnaire assesses eight domains that can be aggregated into two summary measures: physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS).

2.3. Procedure

The Adult ADHD Program at the Hospital Universitari Vall d'Hebron is a comprehensive multidisciplinary program that evaluates and treats patients referred from primary care centers, community mental health centers, and addiction treatment units. Once referred to the ADHD

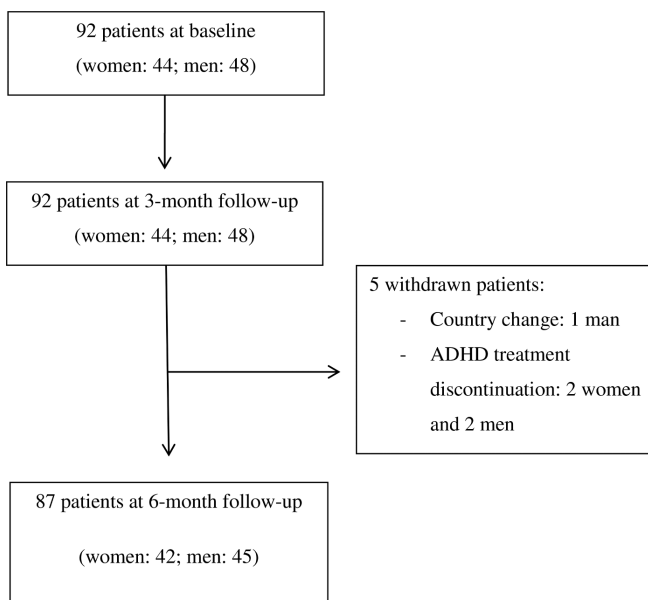


Fig. 1. flowchart of patients at baseline and 6-month follow-up.

Program, a complete assessment of the patient is carried out to establish the diagnosis and treatment.

For the current study, the assessment process consisted of five visits (three for the baseline evaluation and two for the follow-up evaluations) conducted by highly trained practitioners specialized in ADHD and sleep disorders (i.e. psychiatrists and psychologists). On the first visit, a complete medical history was obtained by the psychiatrist, including a clinical approach to ADHD and insomnia disorder. In addition, a standardized evaluation with validated instruments for ADHD (i.e. CAADID-I, DIVA 2.0, CGI-S) and insomnia (i.e. ISI, ESS, and PSQI) was conducted during the first visit. On the second visit, the psychologist completed the assessment with the remaining measures (i.e. CAARS, ADHD-RS, STAI, BDI, SF-36, SCID-I, and SCID-II). Finally, on the third visit, the psychiatrist reviewed all of the information and confirmed the ADHD and insomnia disorder diagnosis according to DSM-5 criteria.

The patients were followed up at 3 and 6 months to be evaluated again by the same psychiatrist using the assessment protocol (ADHD-RS, ADHD CGI-S, ADHD CGI-I, STAI, BDI, SF-36, PSQI, ISI, ESS, and insomnia disorder CGI-I). During the baseline and follow-up visits the psychiatrist provided the patient with psychoeducation/sleep hygiene, and if necessary, pharmacological treatment for insomnia was prescribed *de novo*, maintained, or removed – if insomnia disorder improved – according to clinical practice guidelines (Riemann et al., 2017). The self-reported use of electronic device screens in the half hour before bedtime was also recorded. In addition, in the follow-up visits, the patients' sleep hygiene and hypnotic treatment adherence was recorded. Note that pharmacological treatment for ADHD was not modified during the follow-up period.

2.4. Analyses

Descriptive, bivariate, and multivariate analyses were conducted using SPSS (Version 20 for Windows). First, a descriptive analysis of all

variables was performed in terms of percentages, means, and standard deviations. To compare patients with and without insomnia disorder, the Chi-square test and Student's *t*-test were carried out for qualitative and quantitative variables, respectively. Afterward, Bonferroni correction was used to counteract the Type 1 error. Only variables that retained statistical significance after the Bonferroni procedure were included in the logistic regression analysis. To avoid collinearity, variables related to sleep were not included in the multivariate analyses. A conditional entrance method was used to select variables in the model. The dependent variable was insomnia disorder status in the 3 and 6 months of follow-up (0 = no insomnia disorder and 1 = insomnia disorder). All statistical hypotheses were two-sided and a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Sample features at baseline and follow-up

During the recruitment period, 92 ADHD patients fulfilled the inclusion criteria and agreed to participate in the study (52.2% males; mean age 39.5 ± 11.0 years). Regarding ADHD presentations, combined presentation was the most frequent (64.1%), followed by inattentive (31.5%) and hyperactive/impulsive (4.3%) presentation. Regarding ADHD pharmacological treatment, methylphenidate and lisdexanfetamine were the most prescribed ADHD drugs (58.4% and 33.7%), whereas atomoxetine was reported in 7.6%. Psychiatric comorbidities were present in 70% of the sample, depressive and anxiety disorders being the most common (46.7% and 27.2% respectively). Sleep onset insomnia was reported in 73.9% of cases and 88% used screen devices in the half hour before bedtime. PSQI reported poor sleep quality in 96.7% of cases and as expected higher ISI and EW scores were reported. Finally, 32.6% received hypnotic treatment at baseline assessment, benzodiazepines (19.6%), antidepressants (7.6%) and melatonin (6.5%) being the

Table 1
Sociodemographic and clinical characteristics according to insomnia disorder at baseline, 3- and 6-month follow-up.

Variables	Baseline	3-month follow-up		No IDn (%)	X ² o t	p	6-month follow-up			X ² o t	p
	Totaln (%)	Totaln (%)	IDn (%)				Totaln (%)	IDn (%)	No IDn (%)		
	92	92	55.41% (51)	44.57% (41)			87	27.6% (24)	72.4%(63)		
Sociodemographic features											
Males	52.2 (48)	52.2 (48)	37.3 (19)	70.7 (29)	10.210	0.001*	51.7 (45)	41.7 (10)	55.6 (35)	1.343	0.247
Females	47.8 (44)	47.8 (44)	62.7 (32)	29.3 (12)	10.210	0.001*	48.3 (42)	58.3 (14)	44.4 (28)	1.343	0.247
Age	39.5 ± 11.0	39.5 ± 11.0	43.1 ± 9.3	35.1 ± 11.1	3.650	<0.0001	39.2 ± 11.0	42.0 ± 10.2	38.2 ± 11.2	1.426	0.158
Spanish nationality	89.1 (82)	89.1 (82)	86.3 (44)	92.7 (38)	0.963	0.326	88.5 (77)	83.3 (20)	90.5 (57)	0.872	0.351
Marital status (Single)	67.4 (62)	67.4 (62)	60.8 (31)	75.6 (31)	2.273	0.132	67.8 (59)	62.5 (15)	69.8 (44)	0.429	0.512
Coexistence (Family)	84.8 (78)	84.8 (78)	88.2 (45)	80.5 (33)	1.057	0.304	85.1 (74)	91.7 (22)	82.5 (52)	1.139	0.286
Studies (> 10 years)	51.1 (47)	51.1 (47)	47.1 (24)	56.1 (23)	0.743	0.389	50.6 (44)	37.5 (9)	55.6 (35)	2.267	0.132
Working/ studying	77.2 (71)	77.2 (71)	74.5 (38)	80.5 (33)	0.461	0.497	78.2 (68)	70.8 (17)	81.0 (51)	1.043	0.307
Clinical characteristics: medical and psychiatric comorbidity											
Somatic diseases	46.7 (43)	47.7 (43)	51.0 (26)	41.5 (17)	0.827	0.363	46.0 (40)	50.0 (12)	44.4 (28)	0.216	0.642
Family psychiatric history	57.6 (53)	57.6 (53)	70.6 (36)	41.5 (17)	7.895	0.005	57.5 (50)	83.3 (20)	47.6 (30)	9.069	0.003
Psychiatric comorbidities											
Any mood disorder	68.5 (63)	60.9 (56)	86.3 (44)	29.3 (12)	31.01	<0.0001	43.7 (38)	91.7 (22)	25.4 (16)	31.030	<0.0001
Depressive disorder	15.2 (14)	10.9 (10)	17.6 (9)	2.4 (1)	5.426	0.020	5.7 (5)	16.7 (4)	1.6 (1)	7.295	0.007
Adjustment disorder	31.5 (29)	22.8 (21)	33.3 (17)	9.8 (4)	7.172	0.007	21.8 (19)	41.7 (10)	14.3 (9)	7.633	0.006
Anxiety disorder	27.2 (25)	25.0 (23)	31.4 (16)	17.1 (7)	2.479	0.115	13.8 (12)	33.3 (8)	6.3 (4)	10.640	0.001*
Autism spectrum disorders	2.2 (2)	1.1 (1)	2.0 (1)	0 (0)	0.813	0.367	1.1 (1)	0 (0)	1.6 (1)	0.385	0.535
Substance use disorders	10.9 (10)	6.5 (6)	11.8 (6)	0 (0)	5.160	0.023	5.7 (5)	12.5 (3)	3.2 (2)	2.790	0.095
Alcohol	6.5 (6)	4.3 (4)	7.8 (4)	0 (0)	3.362	0.067	3.4 (3)	8.3 (2)	1.6 (1)	2.376	0.123
Cannabis	4.3 (4)	1.1 (1)	2.0 (1)	0 (0)	0.813	0.367	1.1 (1)	0 (0)	1.6 (1)	0.385	0.535
Cocaine	4.3 (4)	2.2 (2)	3.9 (2)	0 (0)	1.644	0.200	2.3 (2)	8.3 (2)	0 (0)	5.374	0.200
Any personality disorder	40.2 (37)	40.2 (37)	49.0 (25)	29.3 (12)	3.688	0.055	39.1 (34)	50.0 (12)	34.9 (22)	1.660	0.198
	Mean scores ± SD	Mean scores ± SD	Mean scores ± SD	Mean scores ± SD	t Student	p	Mean scores ± SD	Mean scores ± SD	Mean scores ± SD	t Student	p
Depressive symptoms (BDI)	16.0 ± 11.0	11.9 ± 8.6	15.8 ± 8.8	7.1 ± 5.4	5.819	<0.0001	9.1 ± 7.5	16.2 ± 7.8	6.3 ± 5.4	6.671	<0.0001
Anxiety state (STAI)	32.3 ± 11.0	29.1 ± 10.3	33.9 ± 9.1	23.2 ± 8.4	5.821	<0.0001	26.9 ± 9.9	36.5 ± 7.1	23.2 ± 8.2	7.027	<0.0001
Physical component of HRQoL (SF-36)	46.3 ± 9.2	46.5 ± 7.9	43.4 ± 8.3	50.3 ± 5.5	4.740	<0.0001	46.2 ± 7.7	41.4 ± 9.5	47.9 ± 6.2	3.074	0.005
Mental component of HRQoL (SF-36)	34.7 ± 9.1	40.9 ± 9.9	34.8 ± 8.2	48.5 ± 5.8	9.380	<0.0001	44.6 ± 7.7	29.3 ± 7.3	50.1 ± 7.1	11.950	<0.0001

* The result is statistically significant after Bonferroni correction.
ID: Insomnia Disorder; BDI: Beck-II Depression Inventory II; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; HRQoL: Health-related quality of life.

most prescribed drugs.

All patients completed the follow-up at 3 months while 5 patients withdrew at 6 months (Fig. 1). Insomnia disorder remitted in 44.6% of cases at 3 months and in 72.4% at 6 months (Tables 1, 2, 3). None of the patients in whom the insomnia disorder remitted at 3 months had insomnia disorder at 6 months.

3.2. Results in relation to insomnia disorder remission

Sociodemographic, clinical, and psychometric variables are presented in Table 1. Regarding sociodemographic differences at 3 months, insomnia disorder was more frequently displayed in women (62.7%) and older patients (43.1 ± 9.3). However, no sociodemographic differences were found at 6-month follow-up. In the bivariate analysis, psychiatric comorbidities were associated with greater insomnia disorder persistence across both 3- and 6-month follow-up (91.7% vs. 25.4% at 6 months), especially mood disorders (58.3% vs. 15.9% at 6 months).

Also, higher BDI and STAI scores were related to greater persistence of insomnia disorder, as well as the mental and physical component of SF-36 (Table 1).

No differences were found regarding somatic diseases or family psychiatric history. In addition, co-occurrent substance use disorder or personality disorder were not related to a higher persistence of insomnia disorder.

Table 2 shows the analyses by ADHD variables; a statistically significant improvement for ADHD severity (CGI-S, CGI-I, and ADHD-RS) was associated with the remission of insomnia disorder. No differences between ADHD presentations, ADHD treatment or ADHD treatment stability were observed at baseline or during the follow-up period.

Regarding the analysis of insomnia assessment, it is remarkable that less use of mobile device screens in the half hour before bedtime (34.9% vs. 87.5% at 6 months) or a good implementation of sleep hygiene guidelines (92.1% vs. 20.8% at 6 months) were associated with a greater remission of insomnia disorder. Sleep-onset insomnia remained the most

Table 2
ADHD related variables according to insomnia disorder at baseline, 3- and 6-month follow-up.

Variables	Baseline Totaln (%)	3-month follow-up Totaln (%)		No IDn (%)	χ^2	<i>o t</i>	<i>p</i>	6-month follow-up Totaln (%)		No IDn (%)	χ^2	<i>o t</i>	<i>p</i>
ADHD presentation													
Inattentive	31.5 (29)	31.5 (29)	21.6 (11)	43.9 (18)	5.567		0.062	33.3 (29)	29.2 (7)	34.9 (22)	0.285		0.867
Hyperactivity-impulsivity	4.3 (4)	4.3 (4)	3.9 (2)	4.9 (2)				3.4 (3)	4.2 (1)	3.2 (2)			
Combined	64.1 (59)	64.1 (59)	74.5 (38)	51.2 (21)				63.2 (55)	66.7 (16)	61.9 (39)			
CGI-S													
Moderately ill (2-4)	27.2 (25)	27.2 (25)	19.6 (10)	36.6 (15)	3.310		0.069	49.4 (43)	25.0 (6)	58.7 (37)	7.910		0.005*
Markedly ill (5-7)	72.8 (67)	72.8 (67)	80.4 (41)	63.4 (26)				50.6 (44)	75.0 (18)	41.3 (26)			
CGI-I													
Improve (CGI I: 1-3)		63.0 (58)	37.3 (19)	95.1 (39)	32.670		<0.0001	73.6 (64)	16.7 (4)	95.2 (60)	55.170		<0.0001
Not improve (CGI I: 4-7)		37.0 (34)	62.7 (32)	4.9 (2)				26.4 (23)	83.3 (20)	4.8 (3)			
Pharmacological treatment for ADHD													
Methylphenidate	58.4 (54)	59.8 (55)	64.7 (33)	53.7 (22)	1.154		0.283	59.8 (52)	58.3 (14)	60.3 (38)	0.028		0.866
Lisdexamfetamine	33.7 (31)	33.7 (31)	27.5 (14)	41.5 (17)	1.997		0.158	33.3 (29)	29.2 (7)	34.9 (22)	0.259		0.611
Atomoxetine	7.6 (7)	5.4 (5)	5.9 (3)	4.9 (2)	0.045		0.833	6.9 (6)	12.5 (3)	4.8 (3)	1.621		0.203
Mean scores \pm SD													
ADHD-RS	31.5 \pm 8.1	28.0 \pm 8.6	31.4 \pm 8.2	23.7 \pm 7.3	<i>t</i> Student		<i>p</i>	Mean scores \pm SD	28.6 \pm 8.2	30.7 \pm 7.6	<i>t</i> Student		<i>p</i>
Stable ADHD treatment (months)	8.0 \pm 8.1	11.1 \pm 8.1	10.3 \pm 6.6	12.0 \pm 9.5	4.707		<0.0001	14.3 \pm 8.2	13.4 \pm 7.0	14.7 \pm 8.7	4.186		<0.0001

* The result is statistically significant after Bonferroni correction.

ID: Insomnia Disorder, CGI-S: Clinical Global Impression - Severity Scale, CGI-I: Clinical Global Impression - Improvement Scale, ADHD-RS: ADHD Rating Scale.

frequent insomnia phenotype (70.8%) and 48.3% of subjects had a hypnotic treatment prescription at 6-month follow-up. Benzodiazepines (20.7%), melatonin (17.2%) and antidepressants were the most frequent hypnotic medications. As expected, patients with persistent insomnia disorder had higher scores on the ISI, ESS, and PSQI scales (table 3).

3.3. Logistic regression models

Five logistic regression models were conducted using the variables that retained statistical significance after Bonferroni correction and considering insomnia disorder as the dependent variable (Table 4). The first model evaluated the sociodemographic features at 3 months. Sex and age were independently related to the persistence of insomnia disorder ($\chi^2 = 23.997$; $p = <0.0001$; Nagelkerke $R^2 = 0.307$; constant value 5.318). The second model assessed ADHD characteristics at 3 months, whereby greater severity of ADHD according to ADHD-RS was independently related to a higher prevalence of insomnia disorder ($\chi^2 = 19.914$; $p = <0.0001$; Nagelkerke $R^2 = 0.296$; constant value 3.257). The third model explored variables related to psychological features, and medical and psychiatric comorbidities at 3 months. According to this model, only low scores for PCS and MCS were independently related to persistence of insomnia disorder at 3 months ($\chi^2 = 68.114$; $p = <0.0001$; Nagelkerke $R^2 = 0.700$; constant value 19.058). The fourth logistic regression model analyzed ADHD characteristics at 6 months. It was found that the absence of ADHD improvement according to the CGI-I was related to a greater presence of insomnia disorder ($\chi^2 = 69.841$; $p = <0.0001$; Nagelkerke $R^2 = 0.675$; constant value 2.708). Finally, the relationship between psychological features, medical and psychiatric and insomnia disorder at 6 months were explored using the variables that were statistically significant in the bivariate analysis. Current mood disorder and low scores for MCS were independently associated with

greater insomnia disorder prevalence ($\chi^2 = 65.499$; $p = <0.0001$; Nagelkerke $R^2 = 0.833$; constant value 10.011).

4. Discussion

The current study provides new data on insomnia disorder in the adult ADHD population from a longitudinal perspective, especially as regards the relationship between insomnia disorder and the clinical and symptomatic severity of ADHD. The main finding was that insomnia disorder remission was independently associated with a major improvement in the clinical severity of ADHD at 6 months. This is in line with the results published by other authors who argue that the presence of insomnia symptoms worsens the clinical severity of ADHD (Schredl et al., 2007; Wynchank et al., 2018). These results highlight the impact that insomnia disorder has on the clinical severity of adult ADHD, and therefore, the value of systematically exploring and treating insomnia disorder, as it could be considered a predictor of adult ADHD severity.

Regarding ADHD presentations, some studies found no difference between these and insomnia; others noted that the hyperactive/impulsive presentation is correlated with a higher prevalence of insomnia (Yoon et al., 2013). There are no significant differences in our results to suggest any association between the different ADHD presentations and greater remission or persistence of insomnia disorder. This suggests that insomnia disorder persistence could be related to ADHD severity and not to the different ADHD presentations (Corkum et al., 2011). Likewise, no significant differences were identified regarding ADHD pharmacological treatment, both with stimulant and non-stimulant drugs, and ADHD treatment stability.

Concerning somatic diseases, no significant differences were found. However, psychiatric comorbidity was related to greater insomnia disorder persistence. As previous studies highlight, mood disorder (which

Table 3
Sleep related variables according to insomnia disorder at baseline, 3- and 6-month follow-up.

Variables	Baseline Totaln (%)	3-month follow-up Totaln (%)	IDn (%)	No IDn (%)	X ² o t	p	6-month follow-up Totaln (%)	IDn (%)	No IDn (%)	X ² o t	p
Type of insomnia											
Sleep onset	73.9 (68)	37.0 (34)	66.7 (34)	0 (0)	43.360	<0.0001*	19.5 (17)	70.8 (17)	0 (0)	55.460	<0.0001*
Sleep maintenance	71.7 (66)	38.0 (35)	68.6 (35)	0 (0)	45.420	<0.0001*	16.1 (14)	58.3 (14)	0 (0)	43.800	<0.0001*
Early morning awakening	29.3 (27)	18.5 (17)	33.3 (17)	0 (0)	16.760	<0.0001*	11.5 (10)	41.7 (10)	0 (0)	29.660	<0.0001*
Hypnotic treatment	32.6 (30)	58.7 (54)	64.7 (33)	51.2 (21)	1.705	0.192	48.3 (42)	62.5 (15)	42.9 (27)	2.685	0.101
Type of hypnotic treatment											
Benzodiazepines	19.6 (18)	20.7 (19)	25.5 (13)	14.6 (6)	1.635	0.201	20.7 (18)	37.5 (9)	14.3 (9)	5.708	0.017
Antidepressants	7.6 (7)	13.0 (12)	15.7 (8)	9.8 (4)	0.705	0.401	10.3 (9)	12.5 (3)	9.5 (6)	0.166	0.684
Antipsychotics	5.4 (5)	6.5 (6)	9.8 (5)	2.4 (1)	2.022	0.155	6.9 (6)	20.8 (5)	1.6 (1)	10.030	0.002
Anticonvulsants	5.4 (5)	5.4 (5)	9.8 (5)	0 (0)	4.251	0.039	4.6 (4)	12.5 (3)	1.6 (1)	4.718	0.030
Melatonin	6.5 (6)	27.2 (25)	27.5 (14)	26.8 (11)	0.004	0.947	17.2 (15)	16.7 (4)	17.5 (11)	0.008	0.930
Insomnia psychotherapy	5.4 (5)	5.4 (5)	3.9 (2)	7.3 (3)	0.510	0.475	3.4 (3)	0 (0)	4.8 (3)	1.184	0.277
CGI-I for Insomnia											
Improve (CGI I: 1-3)		67.4 (62)	41.2 (21)	100 (41)	35.790	<0.0001*	79.3 (69)	29.2 (7)	98.4 (62)	50.790	<0.0001*
Not improve (CGI I: 4-7)		32.6 (30)	58.8 (30)	0 (0)			20.7 (18)	70.8 (17)	1.6 (1)		
Sleep hygiene adherence		55.4 (51)	27.5 (14)	90.2 (37)	36.280	<0.0001*	72.4 (63)	20.8 (5)	92.1 (58)	44.140	<0.0001*
Hypnotic treatment adherence		88.0 (81)	78.4 (40)	100 (41)	10.040	0.002*	88.5 (77)	75.0 (18)	93.7 (59)	5.943	0.015
Use of electronic device screens	88.0 (81)	65.2 (60)	82.4 (42)	43.9 (18)	14.810	<0.0001*	49.4 (43)	87.5 (21)	34.9 (22)	19.220	<0.0001*
Pittsburgh Sleep Quality Index											
Good quality	3.3 (3)	29.3 (27)	5.9 (3)	58.5 (24)	30.390	<0.0001*	57.3 (47)	0 (0)	74.6 (47)	33.210	<0.0001*
Bad quality	96.7 (89)	70.7 (65)	94.1 (48)	41.5 (17)	30.390	<0.0001*	42.7 (35)	100 (19)	25.4 (16)	33.210	<0.0001*
	Mean scores ± SD				t Student	p	Mean scores ± SD			t Student	p
Subjective sleep quality	2.4 ± 1.0	1.7 ± 1.1	2.3 ± 1.1	1.0 ± 0.6	7.507	<0.0001*	1.0 ± 1.1	2.3 ± 0.9	0.4 ± 0.6	10.540	<0.0001*
Sleep latency	2.6 ± 1.0	1.6 ± 1.1	2.2 ± 1.0	0.9 ± 0.5	7.790	<0.0001*	1.0 ± 1.0	2.2 ± 1.0	0.6 ± 0.7	7.323	<0.0001*
Sleep duration	1.4 ± 1.0	1.1 ± 1.0	1.6 ± 0.9	0.4 ± 0.7	6.890	<0.0001*	0.7 ± 0.8	1.4 ± 0.8	0.4 ± 0.6	6.325	<0.0001*
Sleep efficiency (dimensional)	1.3 ± 1.0	0.6 ± 1.0	1.3 ± 1.0	0.1 ± 0.2	9.039	<0.0001*	0.4 ± 0.7	1.2 ± 0.8	0.1 ± 0.3	6.509	<0.0001*
Sleep disturbance (dimensional)	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.4	3.321	0.002	0.8 ± 0.5	1.1 ± 0.3	0.7 ± 0.5	4.725	<0.0001*
Use of sleep medication (dimensional)	1.0 ± 1.3	1.4 ± 1.39	1.7 ± 1.4	1.0 ± 1.3	2.468	0.015	1.1 ± 1.4	1.8 ± 1.4	0.9 ± 1.3	2.759	0.007
Daytime dysfunction (dimensional)	2.4 ± 0.7	1.5 ± 0.81	1.9 ± 0.8	1.0 ± 0.5	6.938	<0.0001*	1.0 ± 0.9	2.1 ± 0.8	0.6 ± 0.6	10.080	<0.0001*
Pittsburgh global score	12.5 ± 3.2	9.1 ± 4.57	12.2 ± 3.4	5.3 ± 2.5	10.770	<0.0001*	6.3 ± 4.7	12.6 ± 2.9	3.9 ± 2.5	13.910	<0.0001*
ISI Total	18.6 ± 4.2	11.9 ± 6.88	17.1 ± 3.4	5.4 ± 3.2	15.270	<0.0001*	7.8 ± 6.9	17.3 ± 4.6	4.1 ± 3.3	14.790	<0.0001*
EW Total	9.0 ± 3.3	6.6 ± 3.80	9.1 ± 2.9	3.5 ± 2.1	10.800	<0.0001*	4.9 ± 3.5	9.1 ± 2.8	3.3 ± 2.3	9.846	<0.0001*

* The result is statistically significant after Bonferroni correction.
ID: Insomnia Disorder; ISI: Insomnia Severity Index; EW: Epworth Sleepiness Scale.

includes depressive and adjustment disorders) was independently related to a higher prevalence of insomnia disorder at 6 month follow-up, as well as anxiety disorders in the bivariate analysis (Geoffroy et al., 2018; Schredl et al., 2007). Consistent with this, our study shows that patients had worse scores for the BDI and STAI. Furthermore, substance use disorder and personality disorder did not imply a greater risk of insomnia disorder persistence at six months. However, these results must be analyzed with caution since insomnia disorder is associated with a greater prevalence of mood and anxiety disorders (Riemann et al., 2017), and in turn, these disorders are also frequently linked to a greater prevalence of insomnia disorder (Geoffroy et al., 2018; Li et al.,

2016)

Furthermore, adult ADHD patients who achieved remission of the insomnia disorder also presented a significant improvement in the perceived mental and physical components of the HRQoL (especially the mental component as it was independently related). Not only insomnia disorder remission, but also a decrease in ADHD severity, would be related to this improvement. These findings are in line with previous research that reported that greater HRQoL was linked to both insomnia disorder and ADHD improvement (Franke et al., 2018; IsHak et al., 2012).

When analyzing insomnia variables, a greater insomnia disorder

Table 4
Multivariate analysis of variables associated with insomnia disorder status.

Variables	Wald	gl.	Sig.	OR	95% CI Lower	Upper
Results of logistic regression models at 3-month follow-up						
Model 1: sociodemographic features						
Age	11.248	1	0.001	1.086	1.035	1.139
Sex	10.023	1	0.002	4.847	1.824	12.878
Model 2: ADHD-related variables						
ADHD-RS	15.076	1	<0.0001	1.134	1.064	1.209
Model 3: clinical characteristics: medical and psychiatric comorbidity						
Physical component of HRQoL	6.878	1	0.009	0.859	0.767	0.962
Mental component of HRQoL	21.214	1	<0.0001	0.763	0.680	0.856
Results of logistic regression models at 6-month follow-up						
Model 4: ADHD-related variables						
CGI-I	32.627	1	<0.0001	100	20.594	485.58
Model 5: clinical characteristics: medical and psychiatric comorbidity						
Any mood disorder	6.068	1	<0.0001	22.615	1.891	270.409
Mental component of HRQoL	14.558	1	<0.0001	0.730	0.621	0.858

ADHD-RS: ADHD Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression - Improvement Scale; HRQoL: health-related quality of life.

remission was observed in subjects that implement sleep hygiene rules and behavioral strategies. These measures suggest a set of recommended behaviors to promote good sleep and constitute the initial step in the challenge of dealing with insomnia disorder (Riemann et al., 2017). There are many sleep hygiene rules and behavioral strategies, including: substance abstinence, relaxation, regular exercise, regular sleep/wake times, avoiding clockwatching as well as sleep restriction and stimulus control, and avoiding the use of electronic device screens in the half hour before bedtime (Fossum et al., 2014; Murawski et al., 2018). Our results reveal a significant relationship between less use of electronic device screens before bedtime and improvement of insomnia disorder in the bivariate analysis. However, the association with sleep hygiene rules must be analyzed with caution because the ADHD symptoms themselves could interfere with compliance with these measures. Adult ADHD patients usually show resistance to going to sleep and delayed settling to sleep (Yektaş et al., 2020).

Regarding the prescription of hypnotic pharmacological treatment and insomnia disorder remission, no significant differences were observed in the bivariate analysis of the grouped variables. However, when subcategorizing, significant associations were identified for benzodiazepines, antipsychotics, and anticonvulsants at 6-month evaluation. These results may not be due to the prescription of a certain hypnotic drug but to patients' adherence to the prescribed hypnotic treatment (DiMatteo, 2004).

Finally, when analyzing sociodemographic features, female and older age were independently associated with persistence of insomnia disorder at 3 months. However, this difference was not observed at 6 months. These findings are consistent with studies conducted in the general population (Reyner et al., 1995; Suh et al., 2018).

Despite the new findings, this study presents some limitations that should be noted. First, it did not use objective or electrophysiological measures of sleep, such as polysomnography or actigraphy. The use of these instruments would make the results stronger. Second, although all patients received psychoeducation on sleep hygiene rules and behavioral strategies in the different visits, a structured cognitive behavioral therapy for insomnia disorder was not performed. Finally, the complex, heterogeneous and bidirectional interaction between adult ADHD and

insomnia disorder must be considered when interpreting these results. However, this research also has important strengths. As far as we know, this is the first study to longitudinally evaluate the relationship between adult ADHD and insomnia disorder according to DSM-5 diagnostic criteria. In addition, an optimal set of validated instruments was used in a representative sample of adults with ADHD. Furthermore, the rigorous exclusion and inclusion criteria avoided certain confounding factors such as the exclusion of patients that display or are suspected of other sleep disorders that could be confused with insomnia (e.g., obstructive sleep apnea or circadian rhythm disorder).

In short, while more work has to be done, this study highlights the impact of insomnia disorder remission on the clinical severity of adult ADHD and on the associated psychiatric comorbidities. These results may contribute to a better clinical approach to both disorders and to a better understanding of their complex interactions.

Declaration of competing interests

CF has received fees to give talks for Shire/Takeda and Rubió. CD has no conflict of interest. LG has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Lundbeck, Servier, Otsuka and Pfizer. VR received travel awards (train tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Shire in the last 3 years. RFPA has received fees to give talks for Exeltis, and Takeda. MC has no conflict of interest. BS has no conflict of interest. MB has received fees to give talks for Janssen-Cilag and Angelini. JARQ was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Janssen-Cilag, Novartis, Shire, Takeda, Bial, Shionogi, Sincrolab, Medice and Rubió, Raffo in the last 3 years. He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Janssen-Cilag, Rubió, Shire, Takeda, Shionogi, Bial and Medice. The Department of Psychiatry chaired by him received unrestricted educational and research support from the following companies in the last 3 years: Janssen-Cilag, Shire, Ferrer, Oryzon, Roche, Psious, and Rubió.

Fundings

The research leading to these results has received funding from the Instituto de Salud Carlos III (PI18/01788) and supported by the EU's Horizon 2020 Program (grant n° 667302, CoCa and Grant N° 728018 Eat2beNICE).

References

- Adler, L.A., Liebowitz, M., Kronenberger, W., Qiao, M., Rubin, R., Hollandbeck, M., Deldar, A., Schuh, K., Durell, T., 2009. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress. Anxiety* 26, 212–221. <https://doi.org/10.1002/da.20549>.
- APA, 2013. American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am. J. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.978089425596.744053>.
- Bastien, C.H., Vallières, A., Morin, C.M., 2001. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2, 297–307. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00065-4).
- Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., 1996. *Manual For the Beck depression inventory-II*. TX Psychol. Corp, San Antonio.
- Bjorvatn, B., Brevik, E.J., Lundervold, A.J., Halmøy, A., Posserud, M.B., Instanes, J.T., Haavik, J., 2017. Adults with attention deficit hyperactivity disorder report high symptom levels of troubled sleep, restless legs, and cataplexy. *Front. Psychol.* 8, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01621>.
- Blank, M., Zhang, J., Lamers, F., Taylor, A.D., Hickie, I.B., Merikangas, K.R., 2015. Health correlates of insomnia symptoms and comorbid mental disorders in a nationally representative sample of US adolescents. *Sleep* 38, 197–204. <https://doi.org/10.5665/sleep.4396>.
- Boonstra, A.M., Kooij, J.J.S., Oosterlaan, J., Sergeant, J.A., Buitelaar, J.K., Van Someren, E.J.W., 2007. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep* 30, 433–442. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.4.433>.
- Brevik, E.J., Lundervold, A.J., Halmøy, A., Posserud, M.B., Instanes, J.T., Bjorvatn, B., Haavik, J., 2017. Prevalence and clinical correlates of insomnia in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 136, 220–227. <https://doi.org/10.1111/acps.12756>.
- Buyse, D.J., 2013. Insomnia. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2013.193>.

C. Fedeuilhe et al.

- Byusse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J., 1989. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28, 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
- Chung, K.F., Yeung, W.F., Ho, F.Y.Y., Yung, K.P., Yu, Y.M., Kwok, C.W., 2015. Cross-cultural and comparative epidemiology of insomnia: the Diagnostic and Statistical Manual (DSM), International Classification of Diseases (ICD) and International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med* 16, 477–482. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.10.018>.
- Corkum, P., Davidson, F., MacPherson, M., 2011. A framework for the assessment and treatment of sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr. Clin. North Am.* 58, 667–683. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.03.004>.
- Díaz-Román, A., Mitchell, R., Cortese, S., 2018. Sleep in adults with ADHD: systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.014>.
- DiMatteo, M.R., 2004. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med. Care* 42, 200–209. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9>.
- DuPaul, G.J., Power, T.J., Anastopoulos, A.D., Reid, R., 1998. ADHD Rating Scale—IV: checklists, norms, and clinical interpretation, ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation.
- Epstein, J.N., Kollins, S.H., 2006. Psychometric properties of an adult ADHD diagnostic interview. *J. Atten. Disord.* 9, 504–514. <https://doi.org/10.1177/1087054705283575>.
- Faraone, S.V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J.K., Ramos-Quiroga, J.A., Rohde, L.A., Sonuga-Barke, E.J.S., Tannock, R., Franke, B., 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1, 15020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>.
- Fayyad, J., Sampson, N.A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L.H.S.G., Borges, G., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J.M., Hu, C., Karam, E.G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B.E., Piazza, M., Posada-Villa, J., ten Have, M., Torres, Y., Xavier, M., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C., Al-Kaisy, M., Subia, A.A., Alonso, J., Altwajri, Y., Atwoli, L., Auerbach, R.P., Axinin, W.G., Benjet, C., Bossarte, R.M., Bromet, E.J., Bruffaerts, R., Bunting, B., Caffo, E., de Almeida, J.M.C., Cardoso, G., Cia, A.H., Charoud, S., Chatterji, S., Filho, A.C., Cuijpers, P., Degehardt, L., de Graaf, R., de Jonge, P., Demyttenaere, K., Ebert, D.D., Evans-Lacko, P., Fiestas, F., Forresi, B., Galea, S., Germaine, L., Gilman, S.E., Ghimire, D.J., Glatz, M.D., He, Y., Hinkov, H., Huang, Y., Karam, A.N., Kawakami, N., Kessler, R.C., Kiejna, A., Koenen, K.C., Kovess-Masfety, V., Lago, L., Lara, C., Lepine, J.P., Levav, I., Levinson, D., Liu, Z., Martins, S. S., Matschinger, H., McGrath, J.J., McLaughlin, K.A., Medina-Mora, M.E., Mneimneh, Z., Moskalewicz, J., Murphy, S.D., Nock, M.K., Oakley-Browne, M., Hans Ormel, J., Pinder-Amaker, S., Piotrowski, P., Ruscio, A.M., Scott, K.M., Shahly, V., Silove, D., Slade, T., Smoller, J.W., Stagnaro, J.C., Stein, D.J., Street, A.E., Tachimori, H., Taib, N., Have, M., ten, Thornicroft, G., Viana, M.C., Vilagut, G., Wells, E., Williams, D.R., Williams, M.A., Wojnyak, B., 2017. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord* 9, 47–65. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0208-3>.
- First, M.B., 1997. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders. *Biometrics Res. Dep.*
- Fossum, I.N., Nordnes, L.T., Storemark, S.S., Bjorvatn, B., Pallesen, S., 2014. The association between use of electronic media in bed before going to sleep and insomnia symptoms, daytime sleepiness, morningness, and chronotype. *Behav. Sleep Med.* 12, 343–357. <https://doi.org/10.1080/15402002.2013.819468>.
- Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Billow, A., Buitelaar, J.K., Comand, B., Faraone, S.V., Ginsberg, Y., Haavik, J., Kuntsi, J., Larsson, H., Lesch, K.P., Ramos-Quiroga, J.A., Réthelyi, J.M., Ribases, M., Reif, A., 2018. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 28, 1059–1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>.
- Gamble, K.L., May, R.S., Besing, R.C., Tankersly, A.P., Fargason, R.E., 2013. Delayed sleep timing and symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled actigraphy study. *Chronobiol. Int.* 30, 598–606. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.754454>.
- Gau, S.S.F., Kessler, R.C., Tseng, W.L., Wu, Y.Y., Chiu, Y.N., Yeh, C.B., Hwu, H.G., 2007. Association between sleep problems and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults. *Sleep* 30, 195–201. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.195>.
- Geoffroy, P.A., Hoertel, N., Etain, B., Bellevier, F., Delorme, R., Limosin, F., Peyre, H., 2018. Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study. *J. Affect. Disord.* 226, 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.032>.
- Goldman-Mellor, S., Gregory, A.M., Caspi, A., Harrington, H., Parsons, M., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2014. Mental Health Antecedents of Early Midlife Insomnia: evidence from a Four-Decade Longitudinal Study. *Sleep* 37, 1767–1775. <https://doi.org/10.5665/sleep.4168>.
- Gregory, A.M., Agnew-Blais, J.C., Matthews, T., Moffitt, T.E., Arseneault, L., 2017. ADHD and sleep quality: longitudinal analyses from childhood to early adulthood in a twin cohort. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 46, 284–294. <https://doi.org/10.1080/15374416.2016.1183499>.
- Guy, W., 1976. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration.
- Hvolby, A., 2015. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* 7, 1–18. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0151-0>.
- Instanes, J.T., Klungsoyr, K., Halmøy, A., Fasmer, O.B., Haavik, J., 2018. Adult ADHD and comorbid somatic disease: a systematic literature review. *J. Atten. Disord.* 22, 203–228. <https://doi.org/10.1177/1087054716669589>.
- IsHak, W.W., Bagot, K., Thomas, S., Magakian, N., Bedwani, D., Larson, D., Brownstein, A., Zaky, C., 2012. Quality of life in patients suffering from insomnia. *Innov. Clin. Neurosci.*
- Johns, M.W., 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>.
- Kay-Stacey, M., Attarian, H., 2016. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ* 354, 1–14. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2123>.
- Kessler, R.C., Berglund, P.A., Coulouvrat, C., Hajak, G., Roth, T., Shahly, V., Shillington, A.C., Stephenson, J.J., Walsh, J.K., 2011. Insomnia and the Performance of US Workers: results from the America Insomnia Survey. *Sleep* 34, 1161–1171. <https://doi.org/10.5665/sleep.1230>.
- Kirov, R., Brand, S., 2014. Sleep problems and their effect in ADHD. *Expert Rev. Neurother.* 14, 287–299. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.885382>.
- Kooij, J.S., Bijlenda, D., 2013. The circadian rhythm in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: current state of affairs. *Expert Rev. Neurother.* 13, 1107–1116. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.836301>.
- Lecendreu, M., Cortese, S., 2007. Sleep problems associated with ADHD: a review of current therapeutic options and recommendations for the future. *Expert Rev. Neurother.* 7, 1799–1806. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.12.1799>.
- Li, L., Wu, C., Gan, Y., Qu, X., Lu, Z., 2016. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 16. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1075-3>.
- By Macey, K., 2003. Conners' Adult ADHD Rating scales (CAARS). In: Conners, C.K., Erhardt, D., Sparrow, M.A. (Eds.), *Arch. Clin. Neuropsychol.* 18. Multihealth Systems, Inc., New York, pp. 431–437. [https://doi.org/10.1016/s0887-6177\(03\)00021-0](https://doi.org/10.1016/s0887-6177(03)00021-0).
- Mahajan, N., Hong, N., Wigal, T.L., Gehrlick, J.G., 2010. Hyperactive-impulsive symptoms associated with self-reported sleep quality in nonmedicated adults with ADHD. *J. Atten. Disord.* 14, 132–137. <https://doi.org/10.1177/1087054709347170>.
- Morin, C.M., Bélanger, L., Blanc, M., Le, Ivers, H., Savard, J., Espie, C.A., Mérette, Chantal, Baillargeon, L., Grégoire, J.P., 2009. The natural history of insomnia a population-based 3-year longitudinal study. *Arch. Intern. Med.* 169, 447–453. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.610>.
- Morin, C.M., Belleville, G., Bélanger, L., Ivers, H., 2011. The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* 34, 601–608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>.
- Murawski, B., Wade, L., Plotnikoff, R.C., Lubans, D.R., Duncan, M.J., 2018. A systematic review and meta-analysis of cognitive and behavioral interventions to improve sleep health in adults without sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.12.003>.
- Okajima, I., Komada, Y., Nomura, T., Nakashima, K., Inoue, Y., 2012. Insomnia as a risk for depression: a longitudinal epidemiologic study on a Japanese rural cohort. *J. Clin. Psychiatry* 73, 377–383. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06286>.
- Ramos-Quiroga, J.A., Bosch, R., Richarte, V., Valero, S., Gómez-Barros, N., Nogueira, M., Palomar, G., Corrales, M., Sáez-Francás, N., Corominas, M., Real, A., Vidal, R., Chalita, P.J., Casas, M., 2012. Criterion and concurrent validity of Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Rev. Psiquiátr. y Salud Ment.* (English Ed. 5, 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2012.05.002>.
- Ramos-Quiroga, J.A., Nasillo, V., Richarte, V., Corrales, M., Palma, F., Ibáñez, P., Michelsen, M., Van de Gild, G., Casas, M., Kooij, J.J.S., 2019. Criteria and concurrent validity of DIVA 2.0: a semi-structured diagnostic interview for adult ADHD. *J. Atten. Disord.* 23, 1126–1135. <https://doi.org/10.1177/1087054716646451>.
- Reyner, L.A., Home, J.A., Reyner, A., 1995. Gender- and age-related differences in sleep determined by home-recorded sleep logs and actimetry from 400 adults. *Sleep* 18, 127–134.
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J.G., Espie, C.A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Goncalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P.J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., Weeß, H.G., Wichniak, A., Zavalko, I., Arnardottir, E.S., Deleau, O.C., Straszisar, B., Zoetmulder, M., Spiegelhalter, K., 2017. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J. Sleep Res.* 26, 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>.
- Roth, T., Coulouvrat, C., Hajak, G., Lakoma, M.D., Sampson, N.A., Shahly, V., Shillington, A.C., Stephenson, J.J., Walsh, J.K., Kessler, R.C., 2011. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; international statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision; and research diagnostic criteria/international classification of sleep disorders, second edition criteria: results from the America insomnia survey. *Biol. Psychiatry* 69, 592–600. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.023>.
- Schredl, M., Alm, B., Sobanski, E., 2007. Sleep quality in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 257, 164–168. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0703-1>.
- Sivertsen, B., Lallukka, T., Salo, P., Pallesen, S., Hysing, M., Krokstad, S., Överland, S., 2014. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway. *J. Sleep Res.* 23, 124–132. <https://doi.org/10.1111/jsr.12102>.
- Sivertsen, B., Skogen, J.C., Jakobsen, R., Hysing, M., 2015. Sleep and use of alcohol and drug in adolescence. A large population-based study of Norwegian adolescents aged

- 16 to 19 years. *Drug Alcohol Depend* 149, 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.045>.
- Spielberg, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., 1970. *Manual For the State-Trait Inventory*. Palo Alto Consult. Psychol. Press.
- Stein, M.A., Weiss, M., Hlavaty, L., 2012. ADHD Treatments, Sleep, and Sleep Problems: complex Associations. *Neurotherapeutics* 9, 509–517. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0130-0>.
- Suh, S., Cho, N., Zhang, J., 2018. Sex differences in insomnia: from epidemiology and etiology to intervention. *Curr. Psychiatry Rep.* <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0940-9>.
- Surman, C.B.H., Adamson, J.J., Petty, C., Biederman, J., Kenealy, D.C., Levine, M., Mick, E., Faraone, S.V., 2009. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep impairment in adulthood: evidence from a large controlled study. *J. Clin. Psychiatry* 70, 1523–1529. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04514>.
- Surman, C.B.H., Roth, T., 2011. Impact of stimulant pharmacotherapy on sleep quality: post hoc analyses of 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* 72, 903–908. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m06838>.
- Tsai, F.J., Tseng, W.L., Yang, L.K., Gau, S.S.F., 2019. Psychiatric comorbid patterns in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: treatment effect and subtypes. *PLoS ONE* 14, e0211873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211873>.
- Voinescu, B.I., Szentagotai, A., David, D., 2012. Sleep disturbance, circadian preference and symptoms of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J. Neural Transm.* 119, 1195–1204. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0862-3>.
- Ware, J.E., Sherbourne, C.D., 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. *Med. Care* 30, 473–483. <https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>.
- Weibel, S., Jermann, F., Weiner, L., Nicastro, R., Ardu, S., Pham, E., Hasler, R., Dayer, A., Prada, P., Perroud, N., 2017. Insomnia in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparison with borderline personality disorder population in a clinical setting and control participants. *Compr. Psychiatry* 76, 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.04.009>.
- Wilens, T.E., Biederman, J., Spencer, T.J., 2002. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu. Rev. Med.* 53, 113–131. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.103945>.
- Wynchank, D., Bijlenga, D., Beekman, A.T., Kooij, J.J.S., Penninx, B.W., 2017. Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and insomnia: an update of the literature. *Curr. Psychiatry Rep.* <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0860-0>.
- Wynchank, D., Have, M.Ten, Bijlenga, D., Penninx, B.W., Beekman, A.T., Lamers, F., De Graaf, R., Kooij, J.J.S., 2018. The association between insomnia and sleep duration in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: results from a general population study. *J. Clin. Sleep Med.* 14, 349–357. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6976>.
- Yektaş, C., Tufan, A.E., Sarıgedik, E., 2020. Sleep habits of children diagnosed with attention/deficit/ hyperactivity disorder and effects of treatment on sleep related parameters. *Asian J. Psychiatr.* 52. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102045>.
- Yoon, S.Y.R., Jain, U.R., Shapiro, C.M., 2013. Sleep and daytime function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: subtype differences. *Sleep Med* 14, 648–655. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.03.003>.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El principal objetivo de este trabajo de tesis doctoral ha sido ampliar el conocimiento existente sobre la interrelación entre el TDAH y el trastorno de insomnio en pacientes adultos. Los resultados obtenidos en los estudios realizados permiten identificar desde una perspectiva transversal las principales variables que intervienen en esta interacción. Por otro lado, el estudio longitudinal aporta información relevante sobre la relación bidireccional que se establece entre ambos trastornos y del impacto que se deriva en la evolución y las características clínicas del TDAH, así como en la calidad de vida del paciente.

1. PREVALENCIA DEL TRASTORNO DE INSOMNIO EN ADULTOS CON TDAH

Atendiendo a la primera hipótesis, los resultados obtenidos del estudio 1 reportaron una prevalencia de trastorno de insomnio del 44,4%, mientras que la presencia de síntomas de insomnio estuvo presente en el 63,9% de la muestra.

En relación con los síntomas de insomnio, debe señalarse que valores muy similares se obtuvieron en un estudio metaanalítico que se llevó a cabo de forma preliminar con el fin de delimitar la prevalencia de alteraciones del sueño en pacientes adultos con trastornos del neurodesarrollo, específicamente con trastorno del espectro autista y con TDAH (ver Anexo). Los resultados de este metaanálisis concluyeron la presencia de un elevado porcentaje de insomnio —de aproximadamente el 60%— en aquellos adultos con TDAH.

El diagnóstico de trastorno de insomnio, realizado a partir de los criterios establecidos en el DSM-5, es una entidad diagnóstica más restrictiva que los síntomas de insomnio, al incluir el requisito de que estos síntomas generen disfunción diurna y estén presentes un mínimo de tres noches por semana a lo largo de un mínimo de tres meses¹¹.

Así pues, estos resultados aportan unos valores de prevalencia en adultos con TDAH mucho más elevados que los reportados en población general tanto de trastorno de insomnio, de en torno el 6-10%²⁰³, como de síntomas de insomnio,

que están presentes en aproximadamente el 30% de los adultos²⁰². Los valores obtenidos se encuentran en consonancia con los referidos previamente por otros autores, que sitúan la prevalencia tanto del trastorno de insomnio como de los síntomas de insomnio en adultos con TDAH entre el 43 y el 80%^{95,98,283,295}. Con ello, nuestros resultados pueden contribuir a delimitar mejor esta amplia horquilla y a segregar la prevalencia del trastorno de insomnio, raramente reportada, de la de los síntomas de insomnio, mucho más conocida.

2. RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DE INSOMNIO Y LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS (COMORBILIDAD MÉDICA Y PSIQUIÁTRICA)

De acuerdo con la hipótesis 2, se analizaron la asociación entre las variables sociodemográficas y clínicas del TDAH con el trastorno de insomnio.

En relación con las variables sociodemográficas, el primer estudio únicamente identificó el desempleo como variable que se relacionaba de forma estadísticamente significativa con una menor prevalencia de trastorno de insomnio. Este resultado contrasta con los reportados por otros autores, que señalan que el desempleo se asociaría a una mayor tasa de insomnio al condicionar mayores estresores domésticos y económicos, así como una peor salud mental y menor actividad física^{305,306}.

Otras variables analizadas fueron el sexo, la edad, el estado civil o el nivel de estudios. Ninguna de éstas mostró asociación significativa con una mayor tasa de trastorno de insomnio.

Estos resultados contrastan con los reportados en población general, en la que se observa una mayor prevalencia de insomnio en el sexo femenino entre 1,3-2 veces mayor que en el hombre³⁰⁷ (se postula que esta diferencia estaría mediada tanto por las características hormonales de la mujer como por alteraciones del ciclo circadiano relacionadas con la regulación de la temperatura corporal^{307,308}), así como en aquellas personas divorciadas o solteras, en contraste con las casadas o que conviven en familia³⁰⁶.

En relación con la edad, algunos autores señalan que la inactividad, una vida social insatisfactoria y la presencia de patología médica y psiquiátrica son los

condicionantes de un incremento de la tasa de insomnio en gente mayor. Así, al igual que apuntan nuestros resultados, la edad *per se* no constituiría un factor de riesgo en personas sanas³⁰⁹. Sin embargo, otros autores han establecido la relación contraria³¹⁰, observando una tasa incrementada de insomnio asociada a la edad.

El análisis de estas variables no ha permitido identificar en el primer estudio características sociodemográficas que puedan condicionar o que se relacionen con una mayor prevalencia de trastorno de insomnio, a excepción del desempleo, que, si bien resultó significativo en el análisis bivariante, no fue así tras la corrección de Bonferroni. Tal y como se expondrá más adelante, estos resultados son indicativos de que la relación entre el trastorno de insomnio y el TDAH puede estar mediada por otros factores distintos a los sociodemográficos como son la gravedad clínica del TDAH o la comorbilidad psiquiátrica.

En relación con la comorbilidad médica, la concurrencia de patología orgánica se relacionó de forma estadísticamente significativa con una mayor prevalencia de trastorno de insomnio. En consonancia con estudios previos, los pacientes con trastorno de insomnio presentaron un mayor índice de masa corporal (IMC). Precisamente la obesidad se ha relacionado en adultos jóvenes con una mayor morbilidad y peores hábitos de vida y de salud, factores todos ellos que predisponen a padecer trastorno de insomnio³¹¹.

Si bien no pudo realizarse el análisis estadístico de los distintos subtipos de patología médica debido al pequeño tamaño de la muestra, se observó que los pacientes con trastorno de insomnio presentaron mayor prevalencia de síndrome doloroso (18,9% *vs.* 13,2%), pero menor de diabetes mellitus (1,9% *vs.* 7,9%) o hipertensión arterial (3,8% *vs.* 18,4%) comparado con los pacientes que no presentaban insomnio. Estos resultados contrastan con los reportados por otros autores que han relacionado el insomnio con una mayor tasa de patología gastrointestinal, cardiovascular y diabética, coincidiendo sin embargo con aquellos que informan de mayor presencia de síndrome doloroso^{312,313}. Debe señalarse que tanto el tamaño como la media de edad de la muestra (37,6 ±12,2 años) son factores que han podido sesgar estos resultados y que deben tenerse en consideración al interpretar estos resultados.

Tanto los antecedentes psiquiátricos como la comorbilidad psiquiátrica se relacionaron de forma independiente con el trastorno de insomnio.

Respecto a los antecedentes psiquiátricos, por su asociación estadística destacaron los antecedentes de trastorno por uso de sustancias y trastorno de ansiedad.

Los trastornos de ansiedad se han relacionado en población general con mayores tasas de insomnio, considerándose como uno de los factores predisponentes en el inicio del insomnio, pero especialmente como un factor de riesgo para su cronificación^{236,255}. De hecho, la terapia cognitivo-conductual tiene como uno de sus objetivos principales reducir los niveles de ansiedad basal, creencias disfuncionales y ansiedad anticipatoria relacionada con el insomnio¹⁹⁸.

Respecto a la relación entre los antecedentes de trastorno por uso de sustancias y el trastorno de insomnio, ésta podría explicarse por las alteraciones que el consumo previo de alcohol o de drogas ilegales haya podido causar tanto en la arquitectura del sueño como en las áreas encargadas de la regulación del sueño. Estas afectaciones han sido objetivadas en los periodos de abstinencia mediante registros polisomnográficos, observándose alteraciones en el porcentaje de onda lenta del sueño o en la latencia de la fase REM³¹⁴.

En relación con la comorbilidad psiquiátrica concurrente, cabe destacar que la presencia de trastornos del ánimo (depresivo y adaptativo), trastornos de ansiedad, trastornos por uso de sustancias y trastornos de personalidad se relacionaron en el análisis bivariante con una mayor prevalencia de trastorno de insomnio.

Estos resultados concuerdan con los reportados por otros autores, que establecen una relación entre la comorbilidad psiquiátrica del TDAH y el insomnio^{96,315,316}. Los pacientes con trastornos depresivos suelen asociar en su mayoría síntomas de insomnio de forma regular²³³, mientras que, en los trastornos de ansiedad, como se ha referido, la propia sintomatología ansiosa puede desencadenar y perpetuar el insomnio. En el caso del trastorno por uso de sustancias, el efecto disruptivo que el alcohol u otras sustancias de abuso tienen sobre el sueño podría explicar esta prevalencia elevada³¹⁷, mientras que, en relación con los trastornos de personalidad, y específicamente con los del clúster B, alguna de las características clínicas de estos trastornos como la conducta impulsiva o la inestabilidad emocional se han relacionado también con una prevalencia incrementada de insomnio y trastornos del sueño³¹⁸.

Esta relación también se reflejó en los resultados obtenidos de la valoración psicométrica de los pacientes, mostrando peores puntuaciones en la evaluación de la sintomatología depresiva (BDI), la sintomatología ansiosa (STAI rasgo y estado) y la impulsividad (BIS-11) en aquellos pacientes con trastorno de insomnio.

Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que estos trastornos comórbidos pueden relacionarse por sí mismos con la presencia de insomnio^{290,319,320}, así como también el insomnio asocia *per se* una mayor prevalencia de estos trastornos^{198,321}.

3. RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DE INSOMNIO, LA GRAVEDAD CLÍNICA DEL TDAH Y SUS DISTINTAS PRESENTACIONES

La tercera hipótesis plantea que tanto una mayor gravedad clínica como determinadas presentaciones del TDAH se asocian a una mayor prevalencia de trastorno de insomnio.

Respecto a la gravedad clínica del TDAH, el estudio 1 objetivó que existe una asociación independiente entre las variables de gravedad clínica y la presencia de trastorno de insomnio. Las dos variables que mostraron mantener esta asociación tras el análisis multivariante fueron la valoración de gravedad clínica del TDAH mediante la escala *CGI-Severity Scale* y la puntuación total obtenida en la *ADHD Rating Scale*.

El 89,3% de los pacientes sin trastorno de insomnio presentaron una severidad del TDAH entre muy leve y moderada, mientras que en aquellos pacientes con trastorno de insomnio el 68,8% asociaron un TDAH con una severidad marcada o grave. Esto se tradujo en una *odds ratio* (OR) de 3,80, reflejando el significativo incremento del riesgo de padecer un trastorno de insomnio en aquellos casos en los que la severidad del TDAH fue marcada o grave.

Respecto a las puntuaciones obtenidas en la *ADHD Rating Scale*, fueron significativamente más elevadas en los pacientes con insomnio, y si bien se relacionaron de forma independiente con la presencia de trastorno de insomnio, asociaron menor fuerza predictora que la gravedad clínica cuantificada a partir de la CGI-S.

Aunque ambas variables converjan en identificar la relación entre la severidad del TDAH y el trastorno de insomnio, la escala CGI-S, administrada por el clínico, permite realizar una valoración global de los síntomas y sobretodo, a diferencia de la *ADHD Rating Scale*, permite al clínico realizar una evaluación más ajustada de la repercusión que éstos tienen sobre la vida del paciente.

Así pues, estos hallazgos reflejan el impacto negativo que tanto la gravedad de los síntomas atencionales (dificultades en la organización, ejecución de tareas, planificación y estructuración de horarios) como los de hiperactividad/impulsividad pueden generar en la capacidad del paciente para lograr conciliar y mantener un sueño adecuado y reparador^{96,287,322}.

En cuanto a las distintas presentaciones del TDAH, los resultados obtenidos mostraron que la presentación combinada del TDAH fue la que se asoció a una mayor prevalencia de trastorno de insomnio. En el caso de la presentación hiperactiva/impulsiva también se observó una mayor tasa de trastorno de insomnio, mientras que, esta asociación, no se reportó en el caso del TDAH inatento.

Estos resultados coinciden con los referidos por otros autores, quienes identificaron que la presentación combinada o la hiperactiva/impulsiva asocian peor calidad del sueño cuando se compara con la presentación inatenta²⁸¹. En la misma línea, distintos estudios apuntan a que los problemas relacionados con el sueño se encuentran agravados en la presentación hiperactiva/impulsiva^{295,323}. Sin embargo, otros autores sugieren que la calidad del sueño es peor²⁸⁴ y la somnolencia diurna es mayor en la presentación inatenta³²⁴⁻³²⁶ o bien no hallaron resultados significativos⁹⁵.

La relación entre las distintas presentaciones del TDAH y el insomnio ha sido poco estudiada en población adulta. La mayoría de los resultados de que se disponen hacen referencia a síntomas de insomnio o a la calidad del sueño, sin embargo, la relación entre estas presentaciones del TDAH y el trastorno de insomnio es menos conocida.

Brevik *et al.* (2017)⁹⁸ reportaron, en línea con los resultados obtenidos en nuestro estudio, que la presentación combinada era la que presentaba mayor asociación con el trastorno de insomnio. En este sentido, algunos autores sugieren que el TDAH combinado se caracteriza por una mayor intensidad de síntomas

comparado con los otros subtipos, lo que podría influir en la presencia de insomnio³²⁷. De hecho, se ha postulado que las diferencias en la asociación entre las distintas presentaciones del TDAH pueden estar confundida por la gravedad clínica del TDAH³²⁸.

En relación con nuestros resultados, mientras se estableció una asociación independiente entre la severidad del TDAH y la presencia de trastorno de insomnio en el análisis multivariante, ésta no se identificó para las distintas presentaciones de TDAH. En base a ello cabría considerar que, a pesar de existir una asociación significativamente estadística entre las distintas presentaciones de TDAH y la prevalencia de trastorno de insomnio, esta asociación estaría en gran medida condicionada por la severidad clínica del TDAH, verdadero factor predictor y de riesgo.

Por ello, estos resultados deben interpretarse con cautela. Como se ha mencionado, si bien se ha identificado una mayor prevalencia de trastorno de insomnio en relación con la presentación combinada, considerando los resultados obtenidos en el análisis de la severidad y en consonancia con la propuesta realizada por otros autores, es probable que la gravedad clínica del TDAH condicione esta asociación^{327,328}.

4. RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DE INSOMNIO Y LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada mediante el cuestionario de salud SF-36 del cual pueden sintetizarse dos componentes relativos a la salud física y mental del paciente. El componente físico agrupa las puntuaciones relativas a la función física, el rol físico, el dolor corporal y la salud general. Por su parte, el componente mental incluye la vitalidad, función social, rol emocional y salud mental.

El estudio 1 mostró que el trastorno de insomnio se relacionaba de forma independiente con una peor percepción de calidad de vida —tanto física como mental— por parte de los pacientes con trastorno de insomnio cuando se comparó con los pacientes sin trastorno de insomnio. Las puntuaciones más bajas se obtuvieron en el componente mental, situando la calidad de vida emocional como la más damnificada en este conjunto de pacientes. Igualmente

debe señalarse que los valores obtenidos de ambos componentes se encontraban también disminuidos cuando se compararon con los datos normativos de estos parámetros³²⁹.

A su vez, varios estudios han descrito también la existencia de una correlación negativa entre los síntomas del TDAH, su severidad y su comorbilidad con las puntuaciones obtenidas en la escala SF-36 de calidad de vida^{330,331}. En este sentido, las dificultades en el funcionamiento social en el caso de los hombres, y en las mujeres las dificultades en el control emocional, se han identificado como los mejores predictores de mala calidad de vida en adultos con TDAH³³².

Si bien el TDAH predispone a una peor calidad de vida percibida por el paciente, el análisis multivariante ha permitido establecer la existencia de una relación independiente entre el trastorno de insomnio y los componentes físico y mental de la SF-36.

Así, de acuerdo con el planteamiento de la hipótesis 4, el trastorno de insomnio se asociaría a una peor calidad de vida relacionada con la salud, generando una repercusión negativa tanto a nivel físico como psíquico.

En línea con la evidencia científica conocida, el trastorno de insomnio impacta sobre la funcionalidad de estos pacientes en distintas áreas (social, personal, laboral o académica), asociando somnolencia diurna, cansancio, mayor patología médica e irritabilidad, restando en definitiva calidad de vida y bienestar³³³. Asimismo, como ya se ha referido en distintas ocasiones, el trastorno de insomnio propicia un incremento de la comorbilidad psiquiátrica y médica, especialmente la sintomatología depresiva y ansiosa, que agrava el bienestar psíquico.

Estos síntomas del trastorno de insomnio, a su vez, pueden empeorar las funciones cognitivas⁹⁵, agravar la disfunción del TDAH²⁸⁸, y mimetizar algunos de sus síntomas repercutiendo negativamente en la funcionalidad y calidad de vida del paciente³³⁴.

En resumen, el trastorno de insomnio contribuye de forma muy significativa a empeorar la ya frecuentemente deteriorada percepción de calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes adultos con TDAH.

5. RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DE INSOMNIO Y LOS DISTINTOS FÁRMACOS ESPECÍFICOS DEL TDAH

En contra de lo planteado por la hipótesis 5 en relación con el tratamiento farmacológico del TDAH, nuestros resultados reportaron que los pacientes que tenían prescrito tratamiento farmacológico presentaban de forma estadísticamente significativa menor prevalencia de insomnio. Cuando se realizó un análisis subcategorizando los distintos fármacos del TDAH (lisdexanfetamina, metilfenidato, atomoxetina y guanfacina), se observó que el metilfenidato fue el único que asoció relación estadísticamente significativa con la ausencia de trastorno de insomnio.

Asimismo, se observó que la variable que mejor se relacionó con la ausencia de trastorno de insomnio fue la estabilidad de este tratamiento, de tal forma que cuanto mayor era el periodo de meses en que se mantenía estable el tratamiento pautado, menor era la tasa de trastorno de insomnio.

Estos resultados coinciden con los obtenidos en estudios previos en los que se reportó una mejoraría de los síntomas de insomnio asociada al tratamiento farmacológico del TDAH^{98,335-338}. Incluso cuando se comparaban grupos de pacientes con TDAH tratados con pacientes *naïve*, el grupo de pacientes que recibía tratamiento farmacológico para el TDAH presentaba menor incidencia de insomnio³³⁹.

En el mismo sentido, un estudio en el que se compararon los registros polisomnográficos de adultos con TDAH con y sin tratamiento farmacológico, informó de una mayor eficiencia y sueño reparador en aquellos pacientes que realizaban tratamiento con metilfenidato comparado con aquellos que estaban sin tratar³⁰¹.

Sin embargo, otros estudios han descrito que el uso de fármacos estimulantes y atomoxetina asocian el insomnio como efecto adverso^{146,296-298,340,341}, principalmente el insomnio de conciliación y una reducción del tiempo total de sueño. No obstante, se ha observado que este efecto se da con mayor frecuencia en niños y tiende a atenuarse una vez transcurridos uno o dos meses^{299,300}.

Probablemente el efecto que tiene el tratamiento farmacológico del TDAH sobre la funcionalidad global del paciente, reduciendo la interferencia sintomática

en su actividad diaria, así como la comorbilidad psiquiátrica asociada, y mejorando la capacidad de implementar hábitos de vida saludables, repercute positivamente en el control de los condicionantes ambientales y psíquicos que favorecen el insomnio.

Asimismo, la relación observada en este estudio entre la estabilidad del tratamiento pautado —entendida como un indicador indirecto de control de la severidad del trastorno— y la menor prevalencia de trastorno de insomnio, debe interpretarse también en la misma línea.

Este último planteamiento coincide con el expuesto por algunos autores, que propugnan que el efecto del tratamiento farmacológico del TDAH sobre el insomnio debe analizarse desde una perspectiva amplia en la que las variables que se tomen en consideración no sean únicamente el fármaco y la remisión del insomnio, sino las características clínicas y de gravedad del TDAH, que pueden mediar tanto en la intensidad como en la persistencia del propio trastorno de insomnio³³⁴. En cualquier caso, se trata de una relación compleja sobre la que deberá seguir investigándose.

6. CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS FENOTIPOS DE INSOMNIO EN PACIENTES ADULTOS CON TDAH

En relación con la sexta hipótesis, el análisis de los distintos subtipos de insomnio reveló que el insomnio de conciliación fue la forma de presentación más frecuente del trastorno de insomnio en los pacientes adultos con TDAH, estando presente en el 32,9% de los casos, seguido por el insomnio de mantenimiento (31,0%), el insomnio mixto (24,5%) y el de despertar precoz (11,5%). Estos resultados coinciden con los reportados en la población general³⁴².

Cuando se compararon estos fenotipos con las distintas variables sociodemográficas, clínicas y con la comorbilidad médica y psiquiátrica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de ellas salvo para la edad.

Los pacientes jóvenes presentaron predominantemente insomnio de conciliación, mientras que en los sujetos de mayor edad el insomnio de mantenimiento y de despertar precoz ocurrió más frecuentemente. Esta relación ya ha sido descrita en la literatura^{342,343}. En un reciente estudio en el que participaron

64.503 sujetos con trastorno de insomnio, el 47,1% de los menores de 25 años presentaron insomnio de conciliación, mientras que el 56,5% insomnio de mantenimiento o mixto con despertar precoz³⁴².

Si bien algunas investigaciones realizadas en la población general han relacionado determinados subtipos de insomnio con otras características sociodemográficas como el sexo, el estado civil o el nivel de estudios³⁴², estas diferencias no han sido identificadas en la subpoblación con TDAH.

Debe enfatizarse que a pesar de que en la literatura también se han identificado diferencias en la presentación de distintos subtipos de insomnio asociadas a la presencia de comorbilidad psiquiátrica y médica en población general, como el insomnio de despertar precoz en los trastornos depresivos o de mantenimiento el trastorno por uso de alcohol^{342,344,345}, nuestros resultados no hallaron tales diferencias. Tampoco se identificó ningún subtipo de insomnio asociado a las distintas presentaciones de TDAH.

Al analizar estos resultados deben tenerse en consideración las siguientes premisas. En primer lugar, la ausencia de relación entre los subtipos de insomnio con otras variables sociodemográficas - a excepción de la edad - así como con las distintas presentaciones del TDAH puede deberse que ésta esté sujeta a un mayor condicionamiento por parte de otras variables más complejas de analizar como son la propia clínica del TDAH, la interferencia de sus síntomas, mediada por la severidad del trastorno, y su comorbilidad.

En segundo lugar, la ausencia de asociación entre los distintos fenotipos del insomnio con la comorbilidad psiquiátrica puede haber sido condicionada por la elevada comorbilidad que asociaba la muestra estudiada, suponiendo una limitación en la capacidad de identificar estas diferencias, como de nuevo por el *rol* ligado a la propia complejidad clínica del TDAH.

7. RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO DE INSOMNIO Y LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DE CALIDAD DE VIDA EN EL ANÁLISIS LONGITUDINAL

La séptima hipótesis ha sido abordada en el estudio 2, que ha permitido analizar la relación entre la remisión del trastorno de insomnio y las distintas variables sociodemográficas, clínicas y de calidad de vida relacionada con la salud.

Los resultados reportan una remisión del trastorno de insomnio a los 3 meses en el 44,6% de los pacientes, ascendiendo al 72,4% a los 6 meses.

Si bien la relación entre las variables sociodemográficas y el insomnio ya han sido discutidas previamente, cabe reseñar que en el segundo estudio la edad y el sexo fueron las dos únicas variables que se asociaron de forma independiente en el análisis multivariante a la remisión del trastorno de insomnio a los tres meses. El trastorno de insomnio persistía más en mujeres que en hombres (62,7% *vs.* 37,3%), y en aquellos sujetos de mayor edad (43,1±9,3 años). Sin embargo, esta relación no se observó a los 6 meses.

En relación con la comorbilidad médica, no se halló una relación estadísticamente significativa con la remisión del trastorno de insomnio a lo largo de los seis meses. Las condiciones médicas descritas en la muestra (principalmente síndrome doloroso, hipertensión o patología cardiovascular) son patologías de curso crónico o lento, por lo que la mayoría persistieron a lo largo del periodo de estudio, no siendo posible por ello valorar el efecto que sobre el trastorno de insomnio pudiera asociar su remisión o mejoría.

En relación con la comorbilidad psiquiátrica, ésta se asoció a la persistencia del trastorno de insomnio tanto a los 3 como a los 6 meses. Más específicamente los trastornos de ansiedad y los trastornos del ánimo, relacionándose estos últimos de forma independiente a los seis meses con una elevada probabilidad de persistencia del trastorno de insomnio. En consonancia con lo anterior, peores resultados en las escalas de evaluación psicológica de la ansiedad (STAI estado) y la depresión (BDI) se asociaron también con la persistencia del trastorno de insomnio.

Si bien algunos autores han reportado que el tratamiento de la ansiedad no se relaciona con una mejoría del insomnio³⁴⁶, los resultados obtenidos son congruentes con la mayoría de los estudios longitudinales que reportan que tanto la sintomatología depresiva como la ansiosa se asocian con una mayor incidencia de insomnio^{202,347,348}.

Por el contrario, los trastornos por uso de sustancias y los trastornos de personalidad no se relacionaron con una mayor persistencia del trastorno de insomnio durante el seguimiento. Aunque la relación entre estas dos patologías y el insomnio ha sido bien establecida^{102,349}, cuando se presentan de forma comórbida al TDAH parecen no condicionar la remisión del trastorno de insomnio. No

obstante, al interpretar estos resultados debe tenerse en cuenta el bajo número de pacientes con patología adictiva de la muestra analizada.

En relación con la calidad de vida relacionada con la salud, los pacientes que lograron la remisión del trastorno de insomnio presentaron una mejoría significativa de los componentes físico y mental a los tres meses, y del componente mental a los seis meses. Esta relación se mantuvo tras el análisis multivariante, poniendo de relieve el marcado impacto que sobre la calidad de vida del paciente con TDAH asocia el trastorno de insomnio. Congruentemente con los resultados obtenidos, varios autores habían reportado incrementos tanto de la calidad de vida física como mental ligada a la mejoría del insomnio y de algunas de sus comorbilidades psiquiátricas³⁵⁰. Sin embargo, hasta el momento no se había establecido el grado de afectación que en su calidad de vida asociaban los pacientes con TDAH y trastorno de insomnio.

La remisión del trastorno de insomnio se relacionó también con una significativa mejoría de la severidad del TDAH valorada tanto mediante la *ADHD Rating Scale* como por la *CGI-Severity Scale* y la *CGI-Improvement Scale*. Mientras en la primera escala se obtuvieron menores puntuaciones en aquellos pacientes sin trastorno de insomnio, la CGI-S reveló que la mayoría de los pacientes que lograron la remisión del trastorno de insomnio asociaron una severidad moderada del TDAH frente a la mayoritariamente severa de aquellos en los que persistía. Paralelamente, la mejoría del TDAH en relación con la situación basal fue claramente positiva en el grupo que logró la remisión del trastorno de insomnio (95,2%) frente al 16,7% de los pacientes en los que persistió el insomnio.

Estos resultados vuelven a incidir en el impacto que tienen los síntomas del trastorno de insomnio sobre los déficits atencionales, asociando peor funcionalidad diurna e inestabilidad emocional, y dando lugar por esta mimetización a una mayor intensificación de la interferencia de los síntomas del TDAH^{283,294}. De hecho, ya se ha señalado que, en la compleja interrelación de estos dos trastornos heterogéneos, la severidad clínica de ambos tendría un papel preponderante⁹⁶.

En relación con el tratamiento farmacológico del TDAH, que se mantuvo estable a lo largo del estudio longitudinal, no se identificó una mayor remisión del trastorno de insomnio asociada a ninguno de los fármacos, como tampoco se relacionó con la estabilidad del tratamiento.

Por el contrario, sí se observó que esta remisión estaba principalmente condicionada a la implementación de las medidas de higiene del sueño y al tratamiento farmacológico del insomnio.

Congruentemente con la literatura publicada, la higiene del sueño se asocia a una mejoría muy significativa del insomnio, pudiendo implicar su remisión en hasta un 40-50% de los casos en la población general³⁵¹. En nuestra muestra se observó que la adherencia al tratamiento hipnótico y a las pautas y estrategias de higiene del sueño se asociaron con la remisión del trastorno de insomnio. Concretamente el 92,1% de los pacientes en los que remitió el trastorno de insomnio lograron una adecuada adherencia e implementación de estas pautas, mientras que el 79,2% de los pacientes con persistencia del trastorno de insomnio no las implementaron. Una de las intervenciones que más se relacionó con la mejoría del insomnio fue la reducción del uso de dispositivos electrónicos con pantalla en la media hora previa a acostarse. De hecho, la relación entre la luz azul emitida por estos dispositivos y su efecto sobre la melatonina endógena, el ritmo circadiano y las alteraciones del sueño ha sido identificada^{352,353}. Algunos autores señalan también un uso excesivo de esta tecnología por la noche en la población TDAH^{354,355} agravada por una mayor dificultad por desconectarse de estos dispositivos, asociado a un incremento de la adicción a Internet⁵⁶.

En cuanto a la prescripción de tratamiento farmacológico hipnótico, si bien no se observaron diferencias significativas en el análisis de las variables agrupadas, al subcategorizarlas se identificó una mayor remisión del trastorno de insomnio a los 6 meses cuando se prescribieron con finalidad hipnótica benzodiazepinas, antipsicóticos y antiepilépticos. Sin embargo, no se observaron diferencias con respecto a la prescripción de antipsicóticos o melatonina.

Estas diferencias podrían explicarse porque el efecto hipnótico de la melatonina es menor al de los otros fármacos, actuando eminentemente sobre la regulación del sueño, el ritmo circadiano y la arquitectura del sueño. Respecto a los antipsicóticos, podrían estar condicionadas o bien al empleo de dosis bajas o bien a una menor adherencia del paciente a esta categoría farmacológica³⁵⁶.

8. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Este trabajo de tesis doctoral ha de analizarse teniendo en cuenta una serie de limitaciones identificadas en ambos estudios:

En primer lugar, debe señalarse que en la valoración del trastorno de insomnio no se emplearon pruebas objetivas o electrofisiológicas como la polisomnografía o la actigrafía. Si bien se realizó una exhaustiva exploración clínica y psicométrica del trastorno de insomnio, empleando las principales escalas validadas para la valoración del insomnio, el haber dispuesto de pruebas objetivas hubiera permitido dotar de mayor fortaleza a los resultados obtenidos^{228,256}.

En segundo lugar, el efecto del tratamiento farmacológico empleado en el tratamiento de las comorbilidades, específicamente de los trastornos del ánimo y de ansiedad, no fue controlado. Como es sabido, algunos de los fármacos ansiolíticos o antidepresivos pueden asociar un efecto sedativo²⁷¹. Si bien en la recogida de datos clínicos los antidepresivos (mirtazapina o trazodona) o ansiolíticos (benzodiacepinas) administrados por la noche fueron clasificados como fármacos hipnóticos, el efecto de otros fármacos no pudo controlarse.

En tercer lugar, excepto el uso de dispositivos electrónicos con pantallas en la media hora previa a acostarse, no se recogieron otras variables relacionadas con las pautas de la higiene del sueño como el tiempo de permanencia en cama, el consumo de café y la realización de actividad física antes de acostarse, o el cumplimiento de horarios regulares de sueño^{228,255}.

Respecto al primer estudio, el diseño transversal no permite analizar la interrelación y bidireccionalidad existente entre la variable principal (presencia de trastorno de insomnio) y el resto de las variables sociodemográficas y clínicas.

Finalmente, respecto al segundo estudio, si bien en todas las visitas se instruyó a los pacientes en el conocimiento y aplicación de las medidas y estrategias propias de la higiene del sueño, evaluándose su cumplimiento a lo largo de las visitas, no se brindó a los pacientes un programa completo de terapia cognitivo-conductual centrada en el insomnio. Tal y como recoge la guía europea para el diagnóstico y tratamiento del insomnio, ésta constituye el primer escalón terapéutico junto a la aplicación de la higiene del sueño, si bien la realidad asistencial de los sistemas de salud no siempre hace factible su administración¹⁹⁸.

Sin embargo, este trabajo también presenta una serie de fortalezas que se detallan a continuación:

En primer lugar, hasta donde conocemos, se trataría del primer estudio que evalúa en población adulta la relación entre el TDAH y el trastorno de insomnio en base a los criterios establecidos por el DSM-5. Hasta el momento la mayoría de los estudios se han centrado en evaluar la relación del TDAH con los síntomas de insomnio, y alguno de los pocos estudios publicados que habían explorado la interrelación del TDAH con el trastorno de insomnio habían seguido los criterios establecidos por el DSM-IV.

En segundo lugar, para evitar factores de confusión, los rigurosos criterios de inclusión y exclusión empelados excluyeron del estudio a aquellos pacientes que presentaban la sospecha o el diagnóstico de un trastorno del sueño distinto al insomnio, como por ejemplo los trastornos del ritmo circadiano o el síndrome de apnea/hipoapnea del sueño.

En tercer lugar, se emplearon en la evaluación psicométrica instrumentos validados de referencia internacional en la valoración del insomnio, del TDAH y de sus comorbilidades.

Asimismo, otra fortaleza que debemos destacar es que en el primer estudio la muestra incluyó tanto a pacientes tratados farmacológicamente como *naïve*. Ello permitió medir mejor el impacto derivado del tratamiento farmacológico del TDAH, así como aproximar los resultados a la realidad de la práctica clínica.

Por último, hay que destacar que el segundo estudio constituye uno de los pocos estudios longitudinales realizados que analicen la compleja y heterogénea relación existente entre el TDAH y el trastorno de insomnio.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

PERSPECTIVAS DE FUTURO

A pesar de los hallazgos descritos en este trabajo, persisten muchos interrogantes acerca de la asociación entre el TDAH y el trastorno de insomnio, por lo que es necesario continuar estudiando esta relación.

En este sentido, debería plantearse realizar nuevos estudios transversales con una muestra mayor a partir de la cual poder explorar las características del TDAH y el trastorno de insomnio en función de las variables edad y sexo. Si bien nuestro estudio no ha podido identificarlo, probablemente las mujeres en periodo posmenopáusico presenten características clínicas diferenciales relacionadas con el insomnio. Aunque no existen datos concluyentes, se ha postulado que los cambios en la regulación de la temperatura corporal asociarían una mayor afectación de insomnio y trastornos del ritmo circadiano^{307,308}.

También resultaría de interés plantear nuevos estudios longitudinales que pudieran medir el efecto de la terapia cognitivo-conductual centrada en el insomnio sobre la remisión del trastorno de insomnio y la mejoría de la severidad del TDAH. Siguiendo las recomendaciones internacionales, esta terapia debería emplearse sistemáticamente en todos los pacientes a los que se les realiza un diagnóstico de trastorno de insomnio¹⁹⁸. Poder medir su efecto permitiría considerarla como una estrategia terapéutica a agregar al tratamiento multimodal del TDAH.

Finalmente sería relevante poder ampliar los conocimientos en este campo a partir del diseño de estudios con pruebas objetivas del sueño. Tanto en estudios descriptivos como en aquellos en los que se quisiera medir el efecto de una intervención sobre el trastorno de insomnio, el actígrafo sería un instrumento útil al ser poco invasivo y capaz de registrar datos tan relevantes como la latencia o la eficiencia del sueño, así como sus patrones y horarios²⁵⁶.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De acuerdo con las hipótesis planteadas y los resultados obtenidos se concluye lo siguiente:

1. El trastorno de insomnio, comparado con la población general, presenta una elevada prevalencia en los pacientes adultos con TDAH.
2. No se han identificado variables sociodemográficas, a excepción de la situación laboral, que se relacionen con un mayor riesgo de presentar trastorno de insomnio en los pacientes adultos con TDAH.
3. La presencia de comorbilidad médica y psiquiátrica, específicamente los trastornos de ansiedad, del ánimo, de consumo de sustancias y de personalidad, se han relacionado con una mayor probabilidad de presentar trastorno de insomnio en los pacientes adultos con TDAH.
4. Los adultos con TDAH con antecedente de trastorno de ansiedad o trastorno por uso de sustancias presentan un riesgo incrementado de trastorno de insomnio.
5. La presentación combinada del TDAH asocia mayor prevalencia de trastorno de insomnio, no obstante, esta relación parece estar mediada por la gravedad clínica del TDAH, que resulta mayor en los casos en los que se identifica el trastorno de insomnio.
6. El trastorno de insomnio se relaciona con una peor calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes adultos con TDAH.
7. El tratamiento psicofarmacológico del TDAH —específicamente el metilfenidato— y su estabilidad en el tiempo se asocian a una mejoría de la calidad del sueño y a una menor tasa de trastorno de insomnio.
8. El insomnio de conciliación y de mantenimiento son los dos subtipos de insomnio más frecuentemente asociados al TDAH.

9. La remisión del trastorno de insomnio se asocia a una mejoría de la gravedad clínica del TDAH y de su comorbilidad psiquiátrica.
10. Alcanzar la remisión del trastorno de insomnio se relaciona con una mejoría significativa de la calidad de vida relacionada con la salud del paciente, especialmente del componente mental.

ANEXO

ANEXO

ESTUDIO 3: SLEEP IN ADULTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER AND ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Referencia: Lugo, J., Fadeuilhe, C., Gisbert, L., Setien, I., Delgado, M., Corrales, M., Richarte, V., & Ramos-Quiroga, J. A. (2020). Sleep in adults with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 38, 1–24. PMID: 32712061 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.07.004>.

Revista: *European Neuropsychopharmacology*.

Factor de impacto: esta revista multidisciplinaria de primer cuartil, según el *Scimago Journal & Country Rank* (SJR), está indexada en el *Journal Citation Reports* con un factor de impacto actual de 4,600.

RESUMEN

Los problemas relacionados con el sueño se han reportado con frecuencia en los trastornos del neurodesarrollo, especialmente en el trastorno del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

El objetivo del presente estudio es realizar una revisión sistemática y un metaanálisis sobre los trastornos del sueño en adultos con TEA y/o TDAH (PROSPERO CRD42019132916). Para ello, se realizaron búsquedas en PubMed y PsycINFO de estudios que reportaran datos sobre medidas objetivas o subjetivas del sueño, así como datos de prevalencia de trastornos del sueño, en adultos con TEA y/o TDAH.

Se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias de los estudios elegibles. Se identificaron un total de 1.126 estudios y 66 referencias mediante

búsquedas electrónicas y manuales, respectivamente. De estos, 42 estudios se incluyeron en el metaanálisis.

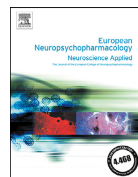
Los resultados mostraron que ambos trastornos comparten un perfil similar en la alteración del sueño, con mayor latencia de inicio del sueño, peor eficiencia del sueño, mayor número de despertares durante el sueño y una calidad del sueño autopercebida generalmente más baja en comparación con los controles sanos.

Se identificó una mayor proporción de sueño N1 en los sujetos con TEA y una mayor cantidad de movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño en adultos con TDAH. Se requieren más estudios en este campo, especialmente aquellos que comparen directamente a los sujetos con TEA y TDAH. Será importante controlar las variables relativas a la medicación, la discapacidad intelectual y los trastornos psiquiátricos comórbidos.



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



REVIEW

Sleep in adults with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis



Jorge Lugo^{a,1}, Christian Fadeuilhe^{a,b,c,1}, Laura Gisbert^{a,c,d,1}, Imanol Setien^{a,b}, Mercedes Delgado^a, Montserrat Corrales^{a,b,c,d}, Vanesa Richarte^{a,b,c,d}, Josep Antoni Ramos-Quiroga^{a,b,c,d,*}

^a Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain

^b Psychiatric Genetics Unit, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Catalonia, Spain

^c Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

^d Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain

Received 19 February 2020; received in revised form 21 May 2020; accepted 6 July 2020

KEYWORDS

Attention deficit and hyperactivity disorder;
Autism spectrum disorder;
Adults;
Sleep;
Systematic review;
Meta-analysis

Abstract

Sleep-related problems have been frequently reported in neurodevelopmental disorders, with special emphasis in Autism Spectrum Disorder (ASD) and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). The aim of the present study is to conduct a systematic review and meta-analysis on sleep disturbances in adults with ASD and/or ADHD (PROSPERO's CRD42019132916). PubMed and PsycINFO were searched for studies reporting data on sleep objective/subjective measures, as well as prevalence data of sleep disorders, in adults with ASD and/or ADHD. A manual search was conducted throughout reference lists of eligible studies. A total of 1126 studies and 66 references were identified by electronic and manual searches, respectively. Of these, 42 studies were included in the meta-analysis. Results showed that both disorders share a similar sleep-impaired profile with higher sleep onset latency, poorer sleep efficiency, greater number of awakenings during sleep, and a general lower self-perceived sleep quality compared with healthy controls. A higher proportion of N1 sleep was found in ASD participants, while a greater Periodic Limb Movements in Sleep is specific in ADHD adults. More studies are needed, especially those directly comparing ASD and ADHD participants. Controlling for medication, intellectual disability, and concurrent psychiatric disorders is mandatory.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.07.004>

0924-977X/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

1. Introduction

Neurodevelopmental disorders are defined as a set of disorders and mental difficulties that have their origin in a non-normative brain development, due to the presence of alterations or injuries in its maturation. These disorders are commonly detected in early years, whilst the related difficulties extend through adulthood, affecting the global functioning of the affected person.

Autism spectrum disorder (ASD) is one of the most common neurodevelopmental disorders with a prevalence of up to 1 in 68 children, characterized by core deficits in social communication and restricted interests with repetitive behaviors (Christensen et al., 2016). Co-occurring difficulties in adults with ASD are common. Between 26 - 57% of adults with ASD experience a mood disorder at some point, and anxiety disorders, particularly social phobia, are similarly common (Croen et al., 2015a; Hofvander et al., 2009; Joshi et al., 2013; Lever and Geurts, 2016). ADHD is also frequently reported in adults with ASD, with prevalence rates of between 11 and 43% (Croen et al., 2015a; Hofvander et al., 2009; Joshi et al., 2013; Lever and Geurts, 2016). This constellation of problems might also contribute to sleeping difficulties, which are reported lifelong, with a prevalence in childhood ranging up to 86% (Souders et al., 2017), whereas the prevalence is not so well established in adults.

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common psychiatric disorder characterized by persistent symptoms of inattention, hyperactivity and impulsive behavior. The worldwide estimated prevalence in children is about 5% (Polanczyk et al., 2014). In 46 to 66% of patients, impairing symptoms of ADHD persist into adulthood (Barkley et al., 2002; Faraone et al., 2006), with a pooled prevalence of adulthood ADHD around 2.5% - 2.8% (Fayyad et al., 2017; Simon et al., 2009). Adult ADHD is highly comorbid with other psychiatric disorders; between 56 - 80% of adults with ADHD have at least one coexisting psychiatric disorder (Fayyad et al., 2017; Sobanski et al., 2007; Torgersen et al., 2006).

1.1. Sleep in ASD

A few studies have shown that sleep difficulties are a lifelong condition in this population, continuing to persist into adolescence (Goldman et al., 2017) and adulthood (Limoges et al., 2005; Tani et al., 2003). One of the first studies to examine sleep disturbances in adolescents and young adults with ASD documented low sleep efficiency and prolonged sleep latency by actigraphy in 80% of individuals (Øyane and Bjorvatn, 2005). In a study of 168 adults with ASD and intellectual disability (ID) (Matson et al., 2008), 44.7% had a sleep problem based on the Diagnostic Assessment of the Severely Handicapped-II (Matson, 1995), which

is an informant-based screening tool containing items related to sleep problems. Baker and Richdale (2015) found that adults with high functioning ASD (ages 21-44 years) had higher scores on the Pittsburgh Sleep Quality Index, longer sleep latencies as measured by actigraphy, and poorer sleep efficiency by diary compared to typically developing adults. In one of the few studies to include polysomnography in adolescents/adults with ASD (ages 16 - 27 years), compared with typically developing adolescents/adults, those with ASD had longer sleep latency, more frequent nocturnal awakenings, lower sleep efficiency, and increased N1 sleep (Limoges et al., 2005).

The causes of sleep problems in ASD are multifactorial, involving factors intrinsic to ASD (neurotransmitter abnormalities) as well as medical (gastrointestinal disorders, epilepsy) and behavioral (poor sleep habits) etiologies (Reynolds and Malow, 2011). Sleep problems are associated with a significant amount of distress for the patients and their families and impact negatively on cognitive daytime performance and quality of life (Ballester et al., 2019).

In order to appropriately manage sleep problems, it is necessary to characterize their profile in adults with ASD. Whereas a number of meta-analytic studies have been conducted on infant population (Díaz-Román, Zhang, Delorme, Beggiano, and Cortese, 2018; Elrod and Hood, 2015), we are not aware of any meta-analysis that summarizes the available body of evidence in adult population with ASD.

1.2. Sleep in ADHD

Sleep disorders are one of the most common comorbidities reported in ADHD patients, ranging from 25 to 55% (Hvolby, 2015), including insomnia, circadian rhythm disturbances, restless legs syndrome (RLS), and obstructive sleep apnea (Instanes et al., 2018).

Nevertheless, other studies have shown a prevalence of insomnia in adults with ADHD about 43 to 80% (Brevik et al., 2017; Fisher et al., 2014; Fuller-Thomson et al., 2016; Voinescu et al., 2012), and it is estimated that up to 85% of ADHD adults reported excessive daytime sleepiness, poor sleep quality, initial insomnia, and interrupted sleep (Yoon et al., 2013). Meta-analytic evidence showed that ADHD in children was significantly associated with an increased risk for daytime sleepiness, sleep disordered breathing, and nighttime awakenings not accounted for by pharmacological treatment or by comorbid psychiatric conditions (Cortese et al., 2009). Recent systematic reviews have suggested an association between adult ADHD and subjective and objective sleep disturbance parameters (Díaz-Román et al., 2016; 2018). Another recent meta-analysis on observation studies in children and adults with ADHD, reported that short sleep duration was significantly associated with ADHD symptomatology, especially hyperactivity (Lee et al., 2019). In addition, a systematic review of 22 studies showed consistent evidence for the association between ADHD and later chronotype or a delayed sleep, in both children and adults (Coogan and McGowan, 2017). More recently a novel view on ADHD suggested that symptoms could be the result of chronic sleep disorders, with most evidence for the delayed circadian rhythm as the underlying mechanism (Bijlenga et al., 2019). Also, the sever-

* Corresponding author: Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Catalonia, Spain.

E-mail addresses: jlugo@vhebron.net (J. Lugo), jaramos@vhebron.net (J.A. Ramos-Quiroga).

¹These authors share first authorship.

ity of sleep problems must be taken into account in so it is correlated with the number of ADHD symptoms, both among ADHD patients and in the general population (Gamble et al., 2013; Gau et al., 2007; Instanes et al., 2018). Although some meta-analyses on sleep difficulties in adults with ADHD have been conducted, none of them has directly compared these results with ASD studies, neither have reported data on pooled prevalence of sleep disturbances.

The high prevalence of sleep disorders cannot be readily linked to neurobiological mechanisms underpinning ADHD psychopathology (Kirov and Brand, 2014). However RLS and ADHD may be related with a dopamine deficit (Khan et al., 2017) and iron deficiency also has been implicated for the association between ADHD and Periodic limb movement disorder (PLMS) and RLS (Cortese et al., 2012a; Konofal et al., 2010; Lecendreux and Cortese, 2007). Other authors suggested that a deficit in the hypo thalamic orexin/hypocretin peptide neurotransmitter system could result on the association of ADHD and sleep disordered breathing (Wang et al., 2013)

There is an increasing interest in the knowledge of the association between sleep difficulties and neurodevelopmental disorders. Although the efficacy of pharmacological and non-pharmacological sleep treatment has been comprehensively researched in both disorders, the differences in sleep-impaired profiles between ASD and ADHD currently remain unclear. In order to explore similarities and differences between adults with ASD and ADHD, we conducted a systematic review and meta-analysis of studies reporting sleep-related disturbances in adults with either ASD or ADHD.

2. Methods

The review was registered at PROSPERO (reference number CRD42019132916, http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42019132916) and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009) was used as a guideline.

2.1. Search of studies

An electronic search was conducted from 01/01/1994 to 02/28/2019 in PubMed and PsycINFO. The search strategy included terms relating sleep difficulties in target populations (adults with ADHD and/or ASD). The same strategy was used in all databases (see Appendix A). In order to find those studies not previously detected by the electronic search, a manual search was performed reviewing reference lists of eligible studies. Corresponding authors of eligible studies were contacted via email in order to ask for non-previously published data on the topic of the review.

2.2. Selection criteria

The inclusion criteria for the systematic review were: 1) studies conducted with participants diagnosed with ADHD and/or ASD; 2) studies exploring sleep objective (actigraphy, polysomnography) and/or subjective measures (self-report questionnaires, sleep diaries), as well as sleep disorder prevalence; 3) observational studies; 4) groups with a mean age of 18 years old or above; 5) diagnosis based on standard classifications (DSM-IV or later and/or ICD-10). For inclusion in the meta-analysis, the selection criteria were: 1)

studies with a healthy control comparison group; 2) studies reporting quantitative data on objective/subjective measures or prevalence of sleep disorders; 3) sample sizes equal to or greater than 10 participants; 4) a minimum of two studies reporting data on a specific outcome.

2.3. References screening

Title, abstract and full text screenings were conducted by five independent reviewers (J.L.M., C.F.G., L.G.G., I.S.R., M. D.A.). The selection strategy was the following: 1) One of the raters (J.L.M.) reviewed all references, and the other four (C.F.G., L.G.G., I.S.R., M. D.A.) each reviewed a selection of references randomly assigned to each rater; 2) When a discrepancy occurred, a consensus was reached.

2.4. Quality assessment and data extraction

In order to assess the quality of the eligible studies, a specific instrument based on standard criteria was used (Berra et al., 2008). Disagreements between authors were solved by discussion.

A standardized form was used to extract data from the included studies. The collected variables were: first author, year of study, country, diagnosis and subtype, number of participants, male ratio, age mean, participants with ID included, concomitant psychiatric disorders, medication intake, diagnostic instruments, sleep outcomes (objective and subjective). When an inter-group comparison was made, the diagnostic nature of this comparison group was recorded, as well as the number of included subjects and the main outcomes.

2.5. Statistical analysis

The extraction of selected variables was made with Microsoft Excel 2013. Analyses were conducted with RevMan 5.3 and Comprehensive Meta-analysis V3.

3. Results

The electronic search identified 1126 studies. A total of 870 studies remained after duplicates were removed. 157 references were selected for full-text screening. Also, the manual search identified 66 studies through screening of reference lists of eligible studies. Finally, 58 references were included in the review, while only 42 were included in the meta-analysis. Fig. 1 shows the PRISMA Flow-diagram of the conducted search. None of the studies were excluded as a result of the quality assessment (Appendix B).

3.1. Qualitative synthesis

A total of 58 studies fulfilled criteria for inclusion in the systematic review ($n = 19$ ASD; $n = 39$ ADHD). More than half the studies regarding ASD participants were conducted in two countries (Finland $n = 5$, Canada $n = 6$), while most of the ADHD studies were conducted in three countries (Netherlands $n = 8$, USA $n = 8$, Germany $n = 7$). Age of the participants ranged from 16 to 78 years old in ASD and from 17 to 65 years old in ADHD. Three ASD studies reported data on participants with concomitant ID. ADHD studies only

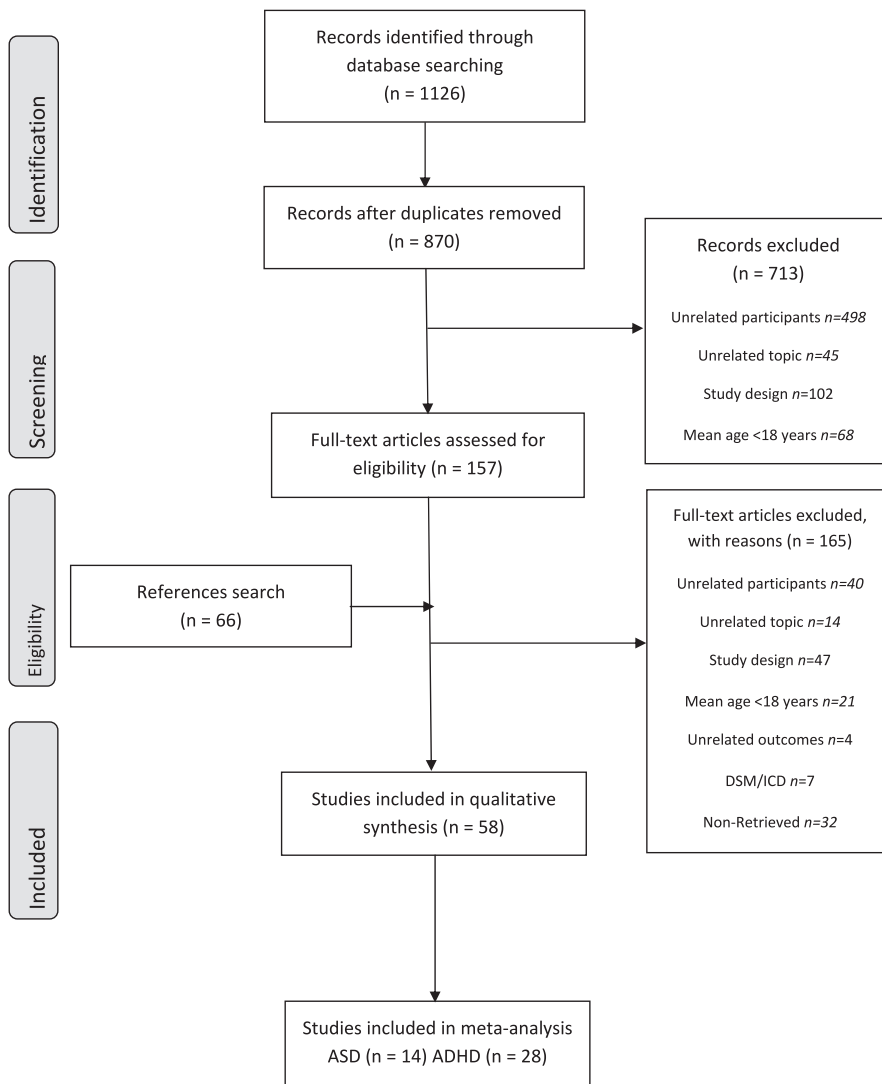


Fig. 1 PRISMA flow diagram.

reported IQ data in four studies. Most of the studies reported data on medication (ASD $n = 10$ studies, ADHD $n = 21$) and concomitant psychiatric disorders (ASD $n = 9$, ADHD $n = 21$). Of these, 6 and 12 studies excluded medication intake in participants with ASD and ADHD, respectively.

Concurrent psychiatric disorders was set as exclusion criterion for 7 ADHD studies, while none of the ASD studies reported their exclusion. Characteristics of the studies excluded from the meta-analysis, as well as the reasons for their exclusion, can be found in Appendix C.

3.2. Quantitative synthesis (meta-analysis)

Tables 1 and 2 show the characteristics of the 42 studies included in the meta-analysis ($n = 14$ ASD, $n = 28$ ADHD). The entire sample comprised 611 adults with ASD and 3632 adults with ADHD. A set of random effects model meta-analyses were conducted for each studied outcome. Cochran's Q and I^2 were used to assess heterogeneity. Publication bias was explored by way of visual inspection of funnel plots and Egger's test (Appendix D).

3.3. Objective measures

A total of 106 ASD and 103 ADHD participants were included in actigraphy studies meta-analyses. A significant difference was found in ASD and ADHD participants, with both having a higher sleep latency (ASD: $SMD = 0.97$, 95% CI [0.55, 1.39], $p < .00$; ADHD: $SMD = 0.8$, 95% CI [0.46, 1.14], $p < .00$) and lower sleep efficiency (ASD: $SMD = -0.94$, 95% CI [-1.76, -0.12], $p = .02$; ADHD: $SMD = -0.68$, 95% CI [-1.03, -0.34], $p = .00$) when compared to control participants. Significant heterogeneity was found for the ASD studies in actual wake time ($I^2 = 43%$, $p = .08$) and sleep efficiency ($I^2 = 43%$, $p = .08$); and for the ADHD studies, in time spent in bed ($I^2 = 82%$, $p = .00$), and true sleep ($I^2 = 78%$, $p = .00$). Results from publication bias with Egger's test showed no significant results for any actigraphy outcome. Figs. 2 and 3 show the results derived from the meta-analysis in ASD and ADHD participants, respectively.

Studies using polysomnography included 70 ASD and 98 ADHD participants. In ASD participants, a significantly higher percentage of N1 sleep was found ($SMD = 0.60$, 95% CI [0.17, 1.03], $p = .00$), and significantly lower REM density ($SMD = -1.25$, 95% CI [-1.81, -0.69], $p < .00$). For ADHD subjects, a significantly higher Periodic Limb Movements in Sleep (PLMS) index ($SMD = 0.55$, 95% CI [0.08, 1.02], $p = .02$) and PLMS arousals ($SMD = 0.63$, 95% CI [0.16, 1.10], $p = .00$), as well as lower REM density ($SMD = -0.58$, 95% CI [-1.00, -0.15], $p = .00$) were found when compared with control participants. Significant heterogeneity was found only for ADHD studies in sleep onset latency ($I^2 = 78%$, $p = .00$) and REM% ($I^2 = 68%$, $p = .03$). Egger's test showed significant results for sleep onset latency in ASD studies ($t = 5.61$, $p = .03$). Figs. 4 and 5 show the results derived from the meta-analysis in ASD and ADHD participants, respectively.

3.4. Subjective measures

Regarding subjective measures, a total of 103 ASD and 821 ADHD participants were included in the meta-analysis. When compared, ASD and ADHD showed significantly more frequent night awakenings (ASD: $SMD = 0.53$, 95% CI [0.25, 0.81], $p = .00$; ADHD: $SMD = 0.52$, 95% CI [0.38, 0.66], $p < .00$), higher sleep onset latency (ASD: $SMD = 0.72$, 95% CI [0.42, 1.03], $p < .00$; ADHD: $SMD = 0.55$, 95% CI [0.30, 0.80], $p < .00$), and significantly poorer sleep quality (ASD: $SMD = -2.03$, 95% CI [-3.02, -1.03], $p < .00$; ADHD: $SMD = -0.62$, 95% CI [-0.91, -0.33], $p < .00$) and sleep efficiency (ASD: $SMD = -0.72$, 95% CI [-1.02, -0.42], p

$< .00$; ADHD: $SMD = -0.55$, 95% CI [-0.83, -0.27], $p < .00$). Additionally, ADHD participants showed significantly higher daytime sleepiness ($SMD = 0.71$, 95% CI [0.31, 1.11], $p = .00$), psychosomatic symptoms during sleep onset ($SMD = 0.64$, 95% CI [0.21, 1.07], $p = .00$), sleep problems as measured with PSQI index ($SMD = 1.63$, 95% CI [0.93, 2.32], $p < .00$), insomnia ($SMD = 1.04$, 95% CI [0.60, 1.48], $p < .00$), and significantly lower restorative value at wake up ($SMD = -0.60$, 95% CI [-1.00, -0.20], $p = .00$). Significant heterogeneity was found in ASD studies for rested at wake up ($I^2 = 91%$, $p = .00$), and in ADHD studies for daytime sleepiness ($I^2 = 82%$, $p = .00$), sleep onset latency ($I^2 = 76%$, $p = .00$), rested at wake up ($I^2 = 82%$, $p = .00$), and PSQI total score ($I^2 = 80%$, $p = .00$). Publication bias with Egger's test showed significant results for PSQI total score in ADHD studies ($t = 8.04$, $p = .02$). Figs. 6 and 7 show the results derived from the meta-analysis in ASD and ADHD participants, respectively.

3.5. Prevalence of sleep disorders

A total number of 388 ASD and 3382 ADHD participants were included in the meta-analyses. Studies regarding prevalence of sleep disorders in ASD participants found a pooled prevalence for insomnia of 58.98% (95% CI [-2.00, 119.45]), and for general sleep disorders of 51.18% (95% CI [34.80, 67.56]). Significant heterogeneity was found for both outcomes (Insomnia: $I^2 = 97%$, $p < .00$; Sleep disorders: $I^2 = 89%$, $p = .00$). When addressing the prevalence of sleep disorders in ADHD participants, higher scores were found in all outcomes: insomnia 62.57% (95% CI [45.93, 79.21]), daytime sleepiness 38.37% (95% CI [28.39, 48.35]), sleep breathing disorders 7.72% (95% CI [1, 14.45]), restless legs syndrome 12.01% (95% CI [4.43, 19.58]), circadian rhythm sleep disorder 20.15% (95% CI [14.95, 25.35]), morning type 8.78% (95% CI [4.35, 13.21]), evening type 29.68% (95% CI [17.86, 41.50]), fatigue 55.79% (95% CI [47.74, 63.83]), and general sleep disorders 51.90% (95% CI [33.34, 70.46]). Significant heterogeneity was found for insomnia ($I^2 = 92%$, $p < .00$), daytime sleepiness ($I^2 = 75%$, $p < .00$), evening type ($I^2 = 93%$, $p < .00$), and sleep disorders ($I^2 = 99%$, $p < .00$). Figs. 8 and 9 show the results derived from the meta-analysis in ASD and ADHD participants, respectively.

Tables 3 and 4 show a synthesis of the results of meta-analysis for ASD and ADHD studies, respectively.

4. Discussion

To our knowledge, this study is the first systematic review and meta-analysis comparing sleep disturbances in ASD and ADHD in adult population. The results found herein suggest similar impaired sleep profiles in both neurodevelopmental conditions.

4.1. Objective studies

Regarding actigraphy studies, similarities should be pointed out between ASD and ADHD, with higher sleep onset latency and poorer sleep efficiency in both groups. These results

Table 1 Characteristics of studies included in meta-analyses (ASD).

First Author (Year)	Country	ASD Group		Control Group		Mean age (SD) (Range)	ID included	Psychiatric comorbidity excluded	Participating taking medication	HC (10, 70%)	Mean age (SD) (Range)	ID included	Psychiatric comorbidity excluded	OBJ recorded (Objective measures)	SUB
		Participants (n, %males)	Subtype (n)	Participants (n, %males)	Participants taking medication										
Tani et al. (2003)	Finland	AS (20, 70%)	-	27.2 (7.3) (NR)	No	No	No	No	HC (10, 70%)	26.5 (8.1) (NR)	No	Yes	No	Clinical Interview, Medical Records	BNSQ, Sleep diary, free description
Tani et al. (2004a)	Finland	AS (20, 70%)	-	27.2 (7.3) (NR)	No	No	No	No	HC (10, 70%)	26.5 (8.1) (NR)	No	Yes	No	Clinical Interview, Medical Records	PSG 2
Tani et al. (2004b)	Finland	AS (20, 70%)	-	27.2 (7.3) (NR)	No	No	No	No	HC (10, 70%)	26.5 (8.1) (NR)	No	Yes	No	Clinical Interview, Medical Records	BNSQ
Tani et al. (2005)	Finland	AS (19, 70%)	-	27.2 (7.3) (NR)	No	No	No	No	HC (10, 70%)	26.5 (8.1) (NR)	No	Yes	No	Clinical Interview, Medical Records	ACT 5-7
Limoges et al. (2005)	Canada	ASD Sub 27 (93%) Obj 16 (94%)	Obj AS (6) HFA (10)	Sub 21.1 (3.6) (16-27)	No	No	No	Sub Yes Obj No	HC Sub 78 (93%) Obj 16 (94%)	NR	No	Yes	No	Records ADI-R	PSG 2
Nieminen-von Weindt (2005)	Finland	AS (58, NR)	-	32.8 (21.3) (4.5-78.2)	NR	NR	NR	NR	ASD-relatives (56, NR)	33.8 (19.5) (3.5-77.9)	NR	NR	NR	ASDI, ADOS-G, ADI-R	Sleep questionnaire MEQ ASFQ
Hire et al. (2006)	England	AS (10, NR)	-	30.8 (6.91) (NR)	NR	NR	NR	NR	HC (18, NR)	46.89 (14.82) (NR)	NR	Yes	NR	NR	ACT 7
Draouet et al. (2008a)	Canada	ASD (17, 88%)	AS (9) HFA (8)	21.6 (3.3) (17-27)	No	NR	No	No	HC (11, 91%)	21.2 (4.2) (15.26)	No	Yes	No	ADI-R	PSG 3
Matson et al. (2008b)	USA	ASD (168, 56%)	-	48.4 (11.42) (16-78)	Yes	NR	Yes	NR	ID (166, 50%)	55 (13.88) (27-88)	Yes	Yes	NR	Clinical Interview ADI-R, ADOS	DASH-II
Limoges (2013)	Canada	ASD (17, 94%)	AS (8) HFA (9)	21.7 (3.5) (16-27)	No	No	No	No	HC (14, 93%)	21.8 (4.1) (16-27)	No	Yes	No	Clinical Interview	PSG 2

(continued on next page)

Table 1 (continued)

First Author (Year)	Country	ASD Group		Control Group		Mean age (SD) (Range)	ID included	Psychiatric comorbidity excluded	Participating taking medication	Psychiatric comorbidity excluded	Participating taking medication	ID included	Psychiatric comorbidity excluded	Participating taking medication	Diagnostic confirmation	OBJ Nights recorded (Objective measures)	SUB (Objective measures)
		Participants (n,%males)	Subtype (n)	Participants (n,%males)	Subtype (n)												
Baker (2015)	Australia	HFA (36, 47%)	-	34.41 (6.52) (21-44)	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	ADOS-2, Clinical interview and/or clinical report	ACT 14	PSQI, Sleep Diary, ESS, FFS	
Baker (2017)	Australia	HFA (36, 47%)	-	34.41 (6.52) (21-44)	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	ADOS-2, AQ	ACT 14	Sleep diary, CSMQ, Parental questionnaire	
Rattaz et al. (2018)	France	ASD (106, 85%)	AD (82) AA (16) Not met criteria after follow-up (8)	20.6 (1.5) (NR)	Yes	NR	NR	NR	NR	NR	-	-	-	ADI-R	-	-	
Ballester (2019)	Spain	ASD (41, 78%)	-	33 (6) (27-39)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Clinical Interview, Medical records	ACT 7	Sleep diary	

NR: Non-reported; CC: Case-Control; CS: Cross-Sectional; ASD: Autism Spectrum Disorder; AS: Asperger Syndrome; HFA: High-Functioning Autism; AD: Autistic disorder; AA: Atypical autism; SD: Sleep disorders; FSIQ: Full-Scale Intellectual Quotient; ID: Intellectual disability; HC: Healthy controls; ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised; ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; ASDI: Autism Spectrum Diagnostic Interview; AQ: Autism Quotient; OBJ: Sleep objective measures; PSG: Polysomnography; ACT: Actigraphy; SUB: Sleep subjective measures; BNSQ: Basic Nordic Sleep Questionnaire; MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire; ASFQ: Asperger Syndrome related additional features questionnaire; DASH-II: Diagnostic Assessment of the Severity Handicapped; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS: Epworth Sleepiness Scale; FSS: Flinders Fatigue Scale; CSMQ: Composite Scale of Morningness Questionnaire.

Table 2 Characteristics of studies included in meta-analyses (ADHD).

First Author (Year)	Country	ADHD Group		Control Group		Psychiatric comorbidity excluded	Partic- ipants taking medica-	ID included	Mean age (SD) (Range)	ID included	Psychiatric comorbidity excluded	Partic- ipants taking medication	Diagnostic confirmation	OBJ Nights recorded (Objective measures)	SUB
		Participants (n, male%)	Subtype (n)	Mean age (SD) (Range)	Participants (n, male%)										
Philipsen et al. (2005)	Germany	ADHD (20, 55%)	COM (20)	33.45 (8.94) (NR)	NR	Yes	Non	33.34 (8.81) (NR)	NR	NR	No	WURS Short version	PSG 2	SF-A, PSQI	
Oosterloo et al. (2006)	Netherlands	ADHD (61, NR)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	ESS	
Boonstra et al. (2007)	Netherlands	ADHD (33, 48%)	COM (32) IMP (1)	37.9 (10.3) (NR)	NR	NR	NR	37.8 (9.5) (NR)	No	Yes	No	DIS-IV	ACT 7	Self-reported Log MEQ, Sleep diary	
Rybak (2007)	Canada	ADHD (29, 51.7%)	INA (14) HYP/IMP (11)	40.4 (10.2) (20-60)	NR	No	Yes	-	-	-	-	WURS, CAARS, BADDs	-	-	
Schredl et al. (2007)	Germany	ADHD (61, 44%)	INA (14) HYP/IMP (1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	-	-	
COM (46)	35.3 (10.8) (NR)	NR	No	No	HC (444, 15%) (NR)	23.5 (5.7) (NR)	NR	Yes	NR	BADDs	-	SF-B, LISST	PSG 2	SF-A	
Subanski (2008) a	Germany	ADHD (24, 67%)	COM (21) INA (3)	36.2 (8.9) (NR)	NR	Yes	No	HC (24, NR)	NR	NR	Yes	WURS, BADDs	PSG 2	SF-A	
Zak et al. (2009)	USA	ADHD (30, 66%)	INA (30)	43.5 (NR) (19-65)	NR	No	NR	-	-	-	-	CAARS	-	TDI Medical records	
Van Veen (2010)	Netherlands	ADHD (40, 53%)	COM (34) INA (6)	NR (NR) (18-55)	NR	No	No	HC (24, 50%) (NR)	29.1 (7.9) (NR)	-	-	Semistructured Interview ASRS, WURS	ACT 7	SDQ	
Baird (2012)	Germany	ADHD (13, 62%)	NR	31.3 (11.7) (NR)	NR	No	Yes	HC (13, 63%) (NR)	32.3 (13.3) (NR)	NR	Yes	ASRS, WURS	ACT ≥5	MEQ	
Fargason (2013)	USA	ADHD (80, 53%)	NR	NR (NR) (19-65)	NR	Yes	Yes	HC (25, NR) (19-65)	NR (NR) (19-65)	NR	Yes	ASRS, MINI	-	PSQI	
Yoon (2013)	Canada	ADHD (126, 74%)	NE	NE (NE) (19-62)	NR	Yes	No	-	-	-	-	CAARS, ASRS, TCI-	-	PSQI, ESS, PSS	
Arns et al. (2014)	Netherlands	ADHD (19, NR)	NR	34.1 (11.33) (NR)	NR	NR	NR	HC (28, 46%) (21-64)	34.1 (9.72) (21-64)	NR	Yes	MINI	-	PSQI	
Fisher (2014)	Canada	ADHD (1163, 37%)	INA (877) ADHD Plus (286)	NR	NR	NR	No	-	-	-	-	Clinical interview Self-reported measures	-	Physical Complaints Checklist Personal Problems Checklist	

(continued on next page)

Table 2 (continued)

First Author (Year)	Country	ADHD Group		Control Group		Psychiatric comorbidity excluded	Psychiatric comorbidity included	Partic- ipants taking medication	Partic- ipants taking medication	Diagnosis confirmation	OBI	Nights recorded (Objective measures)	SUB
		Participants (n, male%)	Subtype (n)	Mean age (SD) (Range)	ID included								
Vogel (2015)	Netherlands	ADHD (202, 53%)	COM (168) INA (33) HYP/IMP (1)	34.9 (10.6) (18-64)	NR	No	Yes	Yes	Yes	DIVA	-	-	VOA, MCTQ
Yoon (2015)	Canada	ADHD (56, 72%)	COM (33) INA (23)	40 (10) (NR)	NR	Yes	-	-	-	CAARS, ASRS, TCI	-	-	MEQ
Boulac et al. (2016)	France	ADHD (39, 46%)	COM (27) INA (12)	36.2 (9) (20-52)	NR	No	Yes	NR	NR	CAADID	PSG 1	-	ESS
Bumb et al. (2016)	Germany	ADHD (74, 55%)	COM (61) INA (13)	23.7 (8.1) (18-55)	No	Yes	Yes	No	Yes	ADHD-DCL WURS	-	-	MEQ
Sobanski et al. (2016)	Germany	ADHD (27, NR)	NR	NR (NR) (18-55)	No	Yes	Yes	No	Yes	ADHD-DCL WURS	-	-	ESS
Snitselaar (2016)	Netherlands	ADHD (NE)	COM (22) INA (7)	NE (NE) (17-40)	NR	No	-	-	-	DIVA	-	-	HSDQ
Lin (2016)	Taiwan	ADHD (214, 63%)	NR	NE (NE) (17-40)	NR	No	NR	NR	NR	K-SADS-E	-	-	K-SADS-E
Gregory et al. (2017)	UK	ADHD (166, NR)	NR	18 (NR) (18) (NR)	NR	NR	-	-	-	Structured Interview	-	-	PSQI
Bjorvatn (2017)	Norway	ADHD (268, 40.3%)	NE	NE (202, 37.1) (NR)	NR	Yes	NR	NR	NR	NR	-	-	GSAQ
Tonetti et al. (2017)	Italy	ADHD (18, 61%)	COM (15) INA (3)	39.61 (12.01) (NR)	NR	No	NR	NR	No	ASRS, WURS, DIVA	ACT 7	-	-
Rogers et al. (2017)	UK	ADHD (243, 70%)	NR	NE	NR	No	NR	NR	NR	Structured Interview	-	-	CFS
Weibel (2017)	Switzerland	ADHD (129, 56%)	NR	35.68 (11.94) (NR)	NR	No	NR	NR	NR	DIVA	-	-	PSQI, ISI, ESS, STOP Bang Questionnaire BIS
Brevik (2017)	Norway	ADHD (268, 40%)	NE	38.1 (11.4) (NR)	NR	No	NR	No	NR	NR	-	-	PSQI, ISI, ESS, MEQ
Garbaza et al. (2018)	Italy	ADHD (15, 40%)	NR	33.9 (7.9) (NR)	NR	No	NR	NR	NR	NR	PSG 2	-	PSQI, ISI, ESS, MEQ
Tsai et al. (2019)	Taiwan	ADHD (214, 66%)	NR	24.76 (5.16) (18-36)	No	No	NR	No	NR	ASRS, CAADID, K-SADS-E	-	-	K-SADS-E

^a Data refers to the ADHD group without comorbid disorders. NR: Non-reported; NE: Non-estimable; CC: Case-Control; CS: Cross-Sectional; CT: Clinical Trial; ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; COM: Combined; INA: Inattentive; IMP: Impulsive; HYP: Hyperactive; HC: Healthy controls; FSIQ: Full-Scale Intellectual Quotient; ID: Intellectual disability; WURS: Wender-Utah Rating Scale; CAARS: Conners Adult ADHD Rating Scales; DIS-IV: Diagnostic Interview Schedule for DSM-IV; BADDS: Brown Attention Deficit Disorder Scales; ASRS: Adult ADHD Self-Report Scale; Mini International Neuropsychiatric Interview; TCI: Temperament and Character Inventory; DIVA: Diagnostic Interview for ADHD in Adults; CAADID: Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV; ADHD-DCL: ADHD Diagnostic Checklist; K-SADS-E: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Epidemiological Version; OBI: Sleep objective measures; PSG: Polysomnography; ACT: Actigraphy; SUB: Sleep subjective measures; SF-A: Schlaffragebogen-A; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS: Epworth Sleepiness Scale; MEQ: Home-Ostberg Morningness and Eveningness Scale; SF-B: Schlaffragebogen-B; LISST: Landecker Inventar zur Erfassung von Schlafstörungen; TDI: Telephone Diagnostic Interview for Restless Legs Syndrome; SDQ: The Validated Sleep Disorders Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale; VOA: Dutch questionnaire based on the MEQ; MCTQ: Munich Chronotype Questionnaire; HSDQ: Holland Sleep Disorders Questionnaire; GSAQ: Global Sleep Assessment Questionnaire; CFS: Chalder Fatigue Scale; ISI: Insomnia Severity Index; BIS: Bergen Insomnia Scale.

Table 3 Results from meta-analyses of studies with ASD participants.

Sleep outcome (n studies)	ASD (n)	HC (n)	SMD (95%, CI)	Test for overall effect		Heterogeneity		
				Z	p	χ^2	p	I ²
Actigraphy								
Sleep onset latency (4)	106	115	0.97 (0.55, 1.39)	4.5	<0.00001	5.8	0.12	48%
True sleep (3)	70	79	-0.04 (-0.50, 0.43)	0.16	0.88	3.22	0.2	38%
Actual wake time (3)	96	97	0.5 (-0.07, 1.07))	1.72	0.09	6.75	0.03	70%
Sleep efficiency (4)	106	115	-0.94 (-1.76, -0.12)	2.24	0.02	20.84	0.0001	86%
Polysomnography								
Total sleep time (3)	53	38	0.02 (-0.40, 0.44)	0.1	0.92	0.63	0.73	0%
Sleep onset latency (4)	70	49	0.38 (0.01, 0.75)	1.99	0.05	0.84	0.84	0%
Stage 1 sleep (3)	53	38	0.6 (0.17, 1.03)	2.72	0.007	0.28	0.87	0%
Stage 2 sleep (3)	53	38	-0.12 (-0.62, 0.38)	0.47	0.64	2.81	0.25	29%
Slow wave sleep (3)	53	38	-0.26 (-1.02, 0.50)	0.66	0.51	6.17	0.05	68%
REM (3)	53	38	0.06 (-0.36, 0.48)	0.28	0.78	1.84	0.4	0%
REM latency (4)	70	49	0.06 (-0.31, 0.43)	0.31	0.76	0.82	0.84	0%
Sleep efficiency (3)	53	38	-0.41 (-0.84, 0.01)	1.90	0.06	0.28	0.87	0%
Wake after sleep onset (3)	53	38	0.4 (-0.02, 0.83)	1.86	0.06	0.18	0.92	0%
Awakenings (2)	36	26	0.39 (-0.13, 0.91)	1.48	0.14	0.62	0.43	0%
REM periods (2)	33	27	-0.46 (-0.98, 0.06)	1.74	0.08	0.16	0.69	0%
REM density (2)	33	28	-1.25 (-1.81, -0.69)	4.39	<0.0001	0.06	0.8	0%
Subjective measures								
Night awakenings (4)	103	134	0.53 (0.25, 0.81)	3.72	0.0002	0.36	0.95	0%
Sleep duration (4)	103	134	0.1 (-0.38, 0.57)	0.4	0.69	7.84	0.05	62%
Daytime sleepiness (2)	56	46	0.78 (-0.04, 1.61)	1.86	0.06	3.09	0.08	68%
Sleep onset latency (3)	83	124	0.72 (0.42, 1.03)	4.71	<0.00001	0.27	0.87	0%
Rested at wake up (2)	63	114	-0.22 (-1.33, 0.89)	0.39	0.7	11.64	0.0006	91%
Sleep quality (2)	40	20	-2.03 (-3.02, -1.03)	3.99	<0.0001	2.19	0.14	54%
Sleep efficiency (3)	83	124	-0.72 (-1.02, -0.42)	4.66	<0.00001	0.35	0.84	0%
Prevalence								
Insomnia (2)	56	-	58.98 (-2, 119.95)	1.9	0.06	38.4	<0.00001	97%
Sleep disorders (3)	332	-	51.18 (34.8, 67.56)	6.12	<0.00001	18.27	0.0001	89%

Descargado para Anonymous User (n/a) en Vall d'Hebron University Hospital de ClinicalKey.es por Elsevier en febrero 05, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Table 4 Results from meta-analyses of studies with ADHD participants.

Sleep outcome (n studies)	ADHD (n)	HC (n)	SMD (95%, CI)	Test for overall effect		Z	SMD (95%, CI)	HC (n)	ADHD (n)	Heterogeneity		Test for overall effect		Heterogeneity	I ²	
				Z	P					χ ²	P	Z	P			χ ²
Actigraphy																
Time in bed (3)	64	95	0.23 (-0.57, 1.02)	0.56	0.57	0.56	0.52 (0.38, 0.66)	404	726	11.05	0.004	82%	7.36	<0.00001	2.43	0.66
Sleep onset latency (4)	103	119	0.8 (0.46, 1.14)	4.63	<0.00001	4.63	-0.23 (-0.53, 0.07)	356	267	4.19	0.24	28%	1.53	0.13	7.29	0.06
True sleep (4)	103	119	-0.14 (-0.74, 0.46)	0.45	0.65	0.45	0.71 (0.31, 1.11)	464	485	13.59	0.004	78%	3.46	0.0005	21.9	0.0002
Assumed sleep time (2)	46	58	-0.55 (-1.42, 0.32)	1.24	0.22	1.24	0.55 (0.3, 0.8)	740	973	3.92	0.05	74%	4.36	<0.0001	29.12	0.0001
Actual wake time (3)	64	95	0.4 (-0.01, 0.8)	1.92	0.05	1.92	-0.6 (-1, -0.2)	402	721	2.99	0.22	33%	2.93	0.003	22.63	0.0002
Sleep efficiency (4)	103	119	-0.68 (-1.03, -0.34)	3.89	0.0001	3.89	0.64 (0.21, 1.07)	44	44	4.43	0.22	32%	2.91	0.004	0.23	0.63
Polysomnography																
Total sleep time (3)	74	56	0.22 (-0.14, 0.58)	1.22	0.22	1.22	1.63 (0.93, 2.32)	169	131	1	0.61	0%	4.58	<0.00001	14.67	0.002
Sleep onset latency (4)	98	80	0.16 (-0.5, 0.83)	0.48	0.63	0.48	-0.62 (-0.91, -0.33)	249	585	13.8	0.003	78%	3.87	0.0001	0.06	0.81

(continued on next page)

Table 4 (continued)

Sleep outcome (n studies)	ADHD (n)	HC (n)	SMD (95%, CI)	Test for overall effect		Heterogeneity		Sleep outcome (n studies)	ADHD (n)	HC (n)	SMD (95%, CI)	Test for overall effect		Heterogeneity		
				Z	P	χ^2	P					Z	P	χ^2	P	
Stage 1 sleep (4)	98	80	0.12 (-0.18, 0.42)	0.77	0.44	2.54	0.47	0%	130	83	1.04 (0.6, 1.48)	4.6	<0.00001	1.45	0.23	31%
Stage 2 sleep (4)	98	80	-0.23 (-0.54, 0.07)	1.51	0.13	1.58	0.66	0%	Prevalence							
Slow wave sleep (4)	98	80	0.15 (-0.15, 0.45)	0.98	0.33	0.77	0.86	0%	452	-	62.57 (45.93, 79.21)	7.37	<0.00001	38.48	<0.00001	92%
REM (4)	98	80	-0.17 (-0.71, 0.37)	0.61	0.54	9.32	0.03	68%	450	-	38.37 (28.39, 48.35)	7.53	<0.00001	7.9	0.02	75%
REM latency (3)	59	62	0.1 (-0.46, 0.66)	0.35	0.73	4.79	0.09	58%	184	-	7.72 (1, 14.45)	2.25	0.02	5.82	0.05	66%
Sleep efficiency (4)	98	80	-0.05 (-0.52, 0.43)	0.19	0.85	7.13	0.07	58%	90	-	12.01 (4.43, 19.58)	3.11	0.002	2.47	0.29	19%
Wake after sleep onset (3)	59	62	0.02 (-0.62, 0.65)	0.05	0.96	6.1	0.05	67%	231	-	20.15 (14.95, 25.35)	7.59	<0.00001	0.9	0.34	0%
PLMS index (2)	35	38	0.55 (0.08, 1.02)	2.28	0.02	0.62	0.43	0%	405	-	8.78 (4.35, 13.21)	3.89	0.0001	5.82	0.21	31%
PLMS arousals (2)	35	38	0.63 (0.16, 1.1)	2.61	0.009	0.38	0.54	0%	803	-	29.68 (17.86, 41.5)	4.92	<0.00001	91.83	<0.00001	93%
REM density (2)	44	44	-0.58 (-1, -0.15)	2.64	0.008	0	0.96	0%	1239	-	55.79 (47.74, 63.83)	13.58	<0.00001	2.36	0.12	58%
									2309	-	51.9 (33.34, 70.46)	5.48	<0.00001	727.18	<0.00001	99%

Descargado para Anonymous User (n/a) en Vall d'Hebron University Hospital de ClinicalKey.es por Elsevier en febrero 05, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

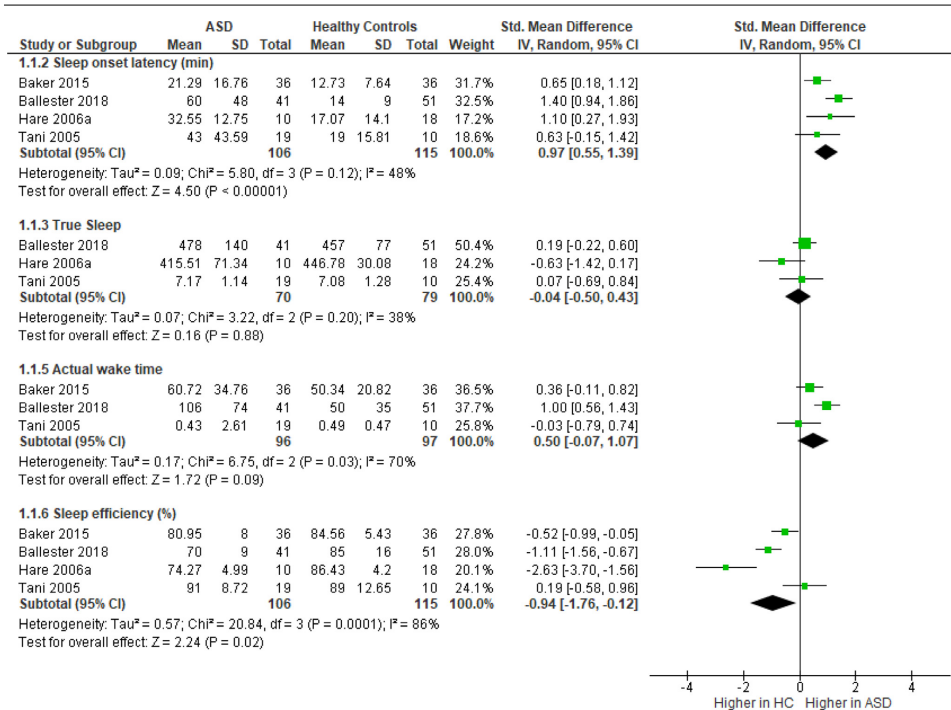


Fig. 2 Actigraphy in adults with ASD.

are congruent with previous meta-analytic studies on infant population (Cortese et al., 2009; De Crescenzo et al., 2016; Díaz-Román et al., 2018; Elrod and Hood, 2015), thus suggesting a persistence of sleep impairment throughout adulthood.

Sleep onset latency and sleep efficiency were not significantly impaired in the polysomnography, which was incongruent with the actigraphy results. This may be due to a difference in the evaluation context. Whereas polysomnography is considered the gold-standard measure to objectively assess sleep architecture, actigraphy shows a more ecological approach, with the evaluation being conducted in a more naturalistic context for a longer period of time. However, actigraphy has more environmental influence, which can compromise the data recorded and the interpretation of the results, whereas in polysomnography, multiple variables can be controlled in the laboratory setting in order to increase the internal validity of the results. On the contrary, polysomnography studies can produce artifacts due to the unusual circumstances in the setting (Durka et al., 2003), so results may need to be interpreted with caution.

When addressing differences in sleep profiles, some relevant findings must be noted. For ASD studies, polysomnography study results showed a significantly higher amount

of N1 sleep compared with control participants. Likewise, polysomnography showed significant differences in PLMS outcomes when comparing ADHD adults with control participants. These results resemble those found in previous meta-analytic studies with children with ASD (Díaz-Román et al., 2018) and ADHD (Sadeh et al., 2006). There are several ways to interpret these findings. Some authors suggest that ADHD and RLS may be linked through the symptom of hyperactivity (Wagner et al., 2004) or by a shared psychopathology (Roy et al., 2018). There is increasing evidence that both conditions may be characterized by a dopaminergic dysfunction or imbalance in the dopaminergic system (Červenka et al., 2006; Philipsen et al., 2006; Trenkwalder et al., 2005; Wagner et al., 2004) as well as relative iron deficiency has been found to be relevant in the pathophysiology of both RLS and ADHD (Cortese et al., 2012b; Lopez et al., 2019; Roy et al., 2018). Finally it has been hypothesized that the poor quality of sleep and insomnia on the RLS might lead to ADHD-like symptoms, specially inattention and impaired impulse-control (Wagner et al., 2004; Yoon et al., 2012)

Although a more recent meta-analysis on children with ADHD showed longer N1 sleep compared with control participants (Díaz-Román et al., 2016), this finding was not repli-

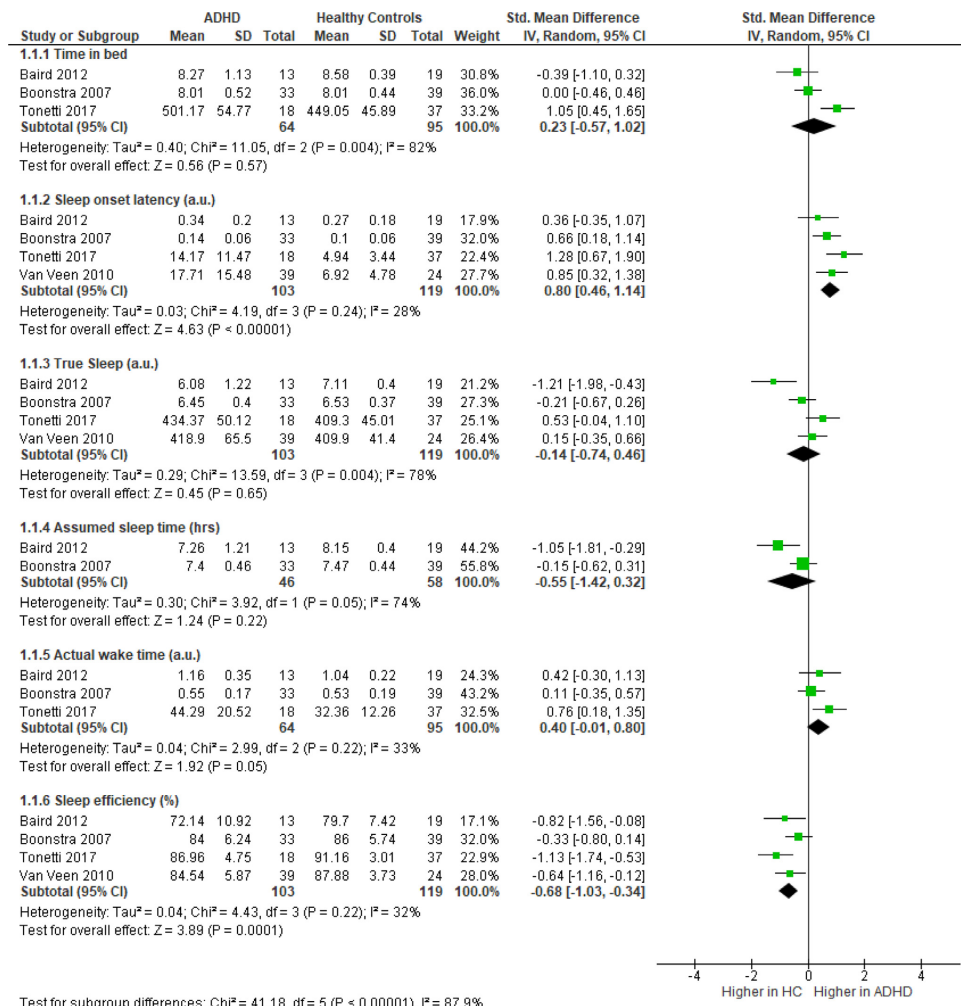


Fig. 3 Actigraphy in adults with ADHD.

cated in a meta-analysis on adult ADHD population (Diaz-Roman et al., 2018). Also, it should be pointed out that not enough PLMS data was available for meta-analysis in ASD participants, thus making it difficult to state the specificity of this finding. Finally, both neurodevelopmental disorders showed a significant lower REM density when compared to control participants. This suggests the existence of probable changes on the structure and distribution of sleep stages that, moreover, were common to both disorders. Future studies should consider exploring these findings in order

to shed light on the differentiation of both neurodevelopmental disorders.

4.2. Subjective studies

Both neurodevelopmental disorders showed a similar profile of self-perceived sleep difficulties, with a longer sleep onset latency and poorer sleep efficiency. Participants coincide in reporting a significantly greater number of awak-

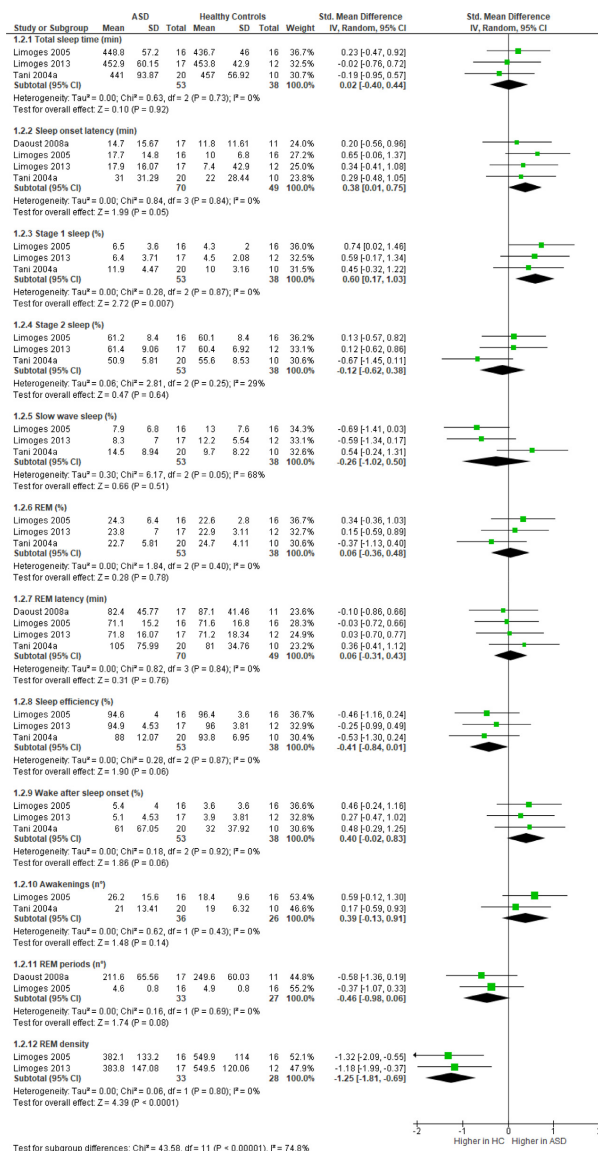


Fig. 4 Polysomnography in adults with ASD.

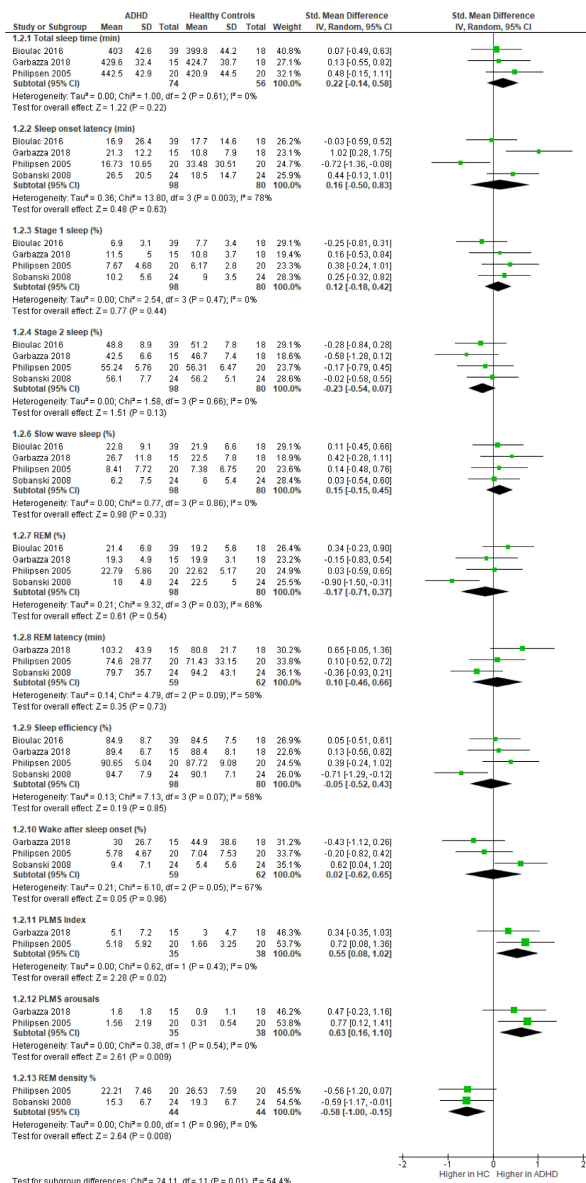


Fig. 5 Polysomnography in adults with ADHD.

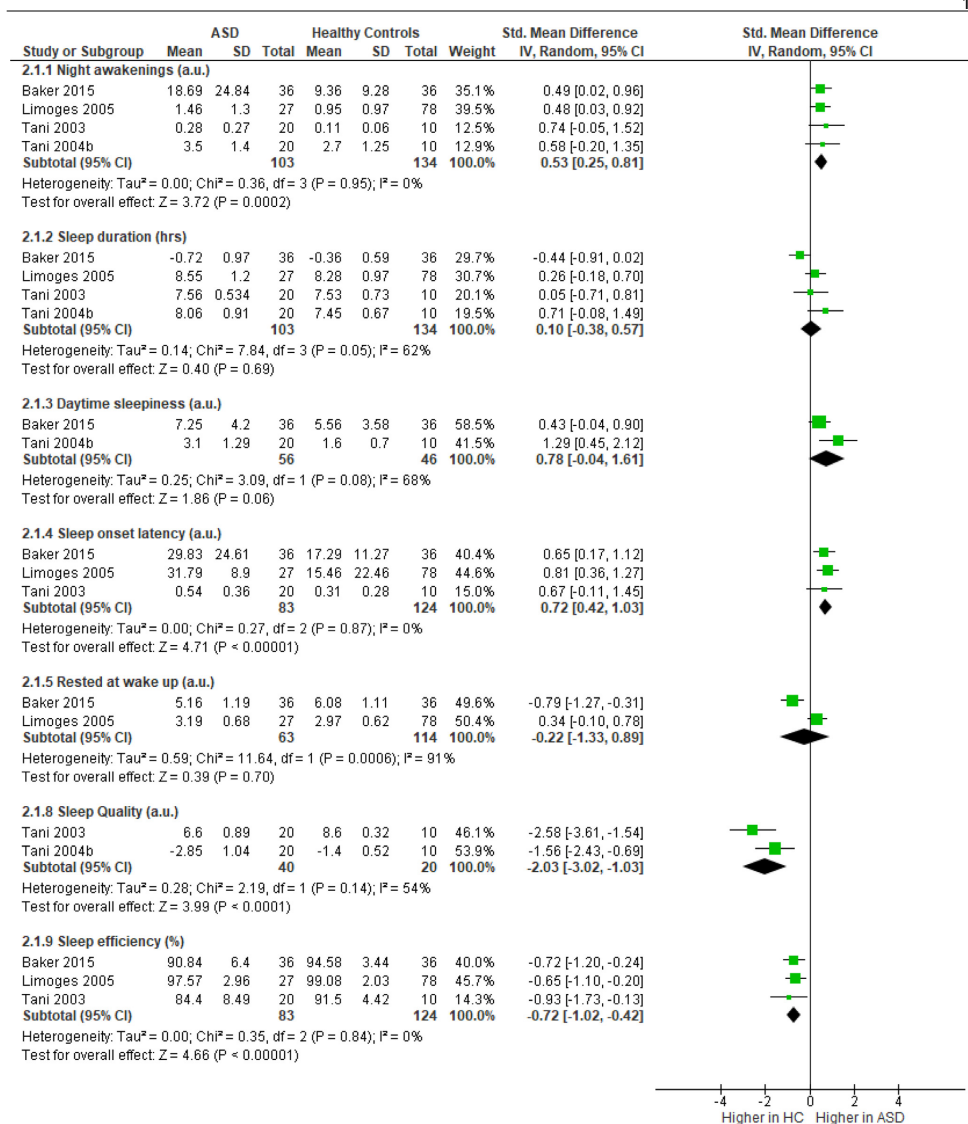


Fig. 6 Subjective measures in adults with ASD.

enings during sleep and poorer general sleep quality compared with control participants. In the case of ADHD, they also reported having greater daytime sleepiness, psychosomatic symptoms during sleep onset, insomnia, and a lower perception of being rested at wake up. These results are

congruent with meta-analytic studies on children with ADHD (Cortese et al., 2009), thus suggesting the persistence of self-perceived difficulties into adult life. In the case of ASD, the meta-analysis of Díaz-Román et al. (2018) reported a greater number of awakenings during sleep and higher sleep

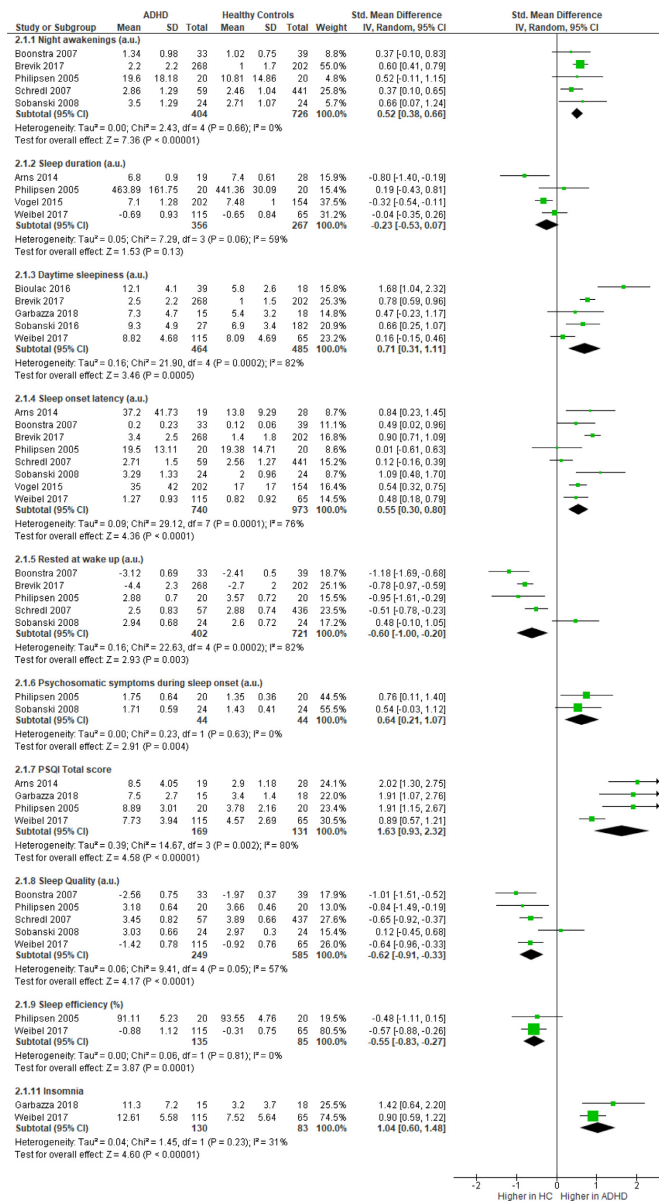


Fig. 7 Subjective measures in adults with ADHD.

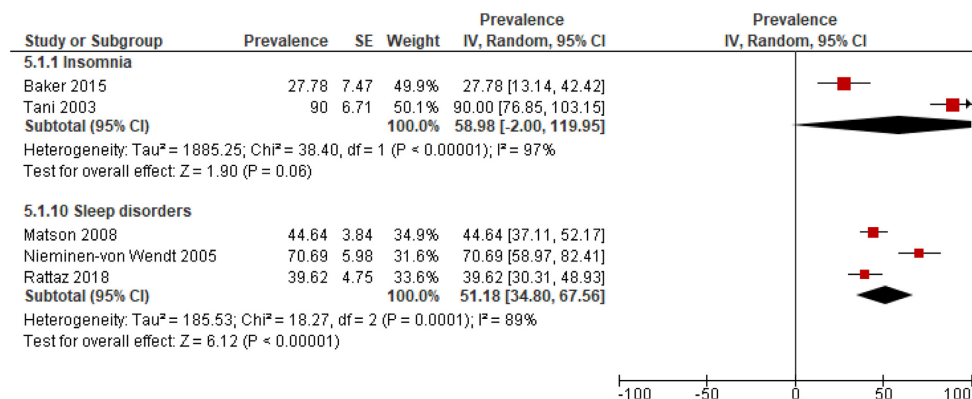


Fig. 8 Pooled prevalence of sleep disorders in adults with ASD.

onset latency, but no significant differences in sleep efficiency or sleep quality. This may be due to an informer effect, with studies measuring subjective sleep in children with ASD being reported by parents, thus perhaps overestimating the child's sleep outcomes. Although the results from subjective measures match those found in actigraphy studies, polysomnography evaluation did not find any significant differences in sleep onset latency or in sleep efficiency in any neurodevelopmental disorder group when compared with control participants. This indicates the importance of using both objective and subjective measures in the evaluation of sleep problems in this population, as objective measures, while presenting psychometric advantages over the subjective ones, may not detect the symptomatology reported when the patient is directly asked.

4.3. Prevalence studies

A high prevalence of sleep-related disturbances was found in ASD and ADHD participants, with similar percentages in insomnia (about 60%) and general sleep disorders (about 50%). These numbers are much higher than those reported in general population, with the prevalence of sleep-onset insomnia ranging from 13.1% to 15.2%, dissatisfaction with sleep from 8.2% to 13.6%, and daytime impairment from 14.8% to 18.8% (American Psychiatric Association, 2000). Thus, a neurodevelopmental disorder can be considered as a risk for developing sleep problems. Studies reporting other sleep-related disturbances could only be included in the quantitative synthesis in the case of ADHD. The results showed a higher than normative prevalence of daytime sleepiness (38% vs. 11.6-17.7%, Pallesen et al., 2007; Bouscoulet et al., 2008; Joo et al., 2009; Vela-Bueno et al., 1999), sleep breathing disorders (8% vs 4-4.5%, Young et al., 1993; Kim et al., 2004), restless legs syndrome (12% vs 2.7-7.2% (Cho et al., 2008; Allen et al., 2005), circadian rhythm sleep disorder (20%), and fatigue (56%).

When comparing chronotype, the ADHD participants seemed to have a predominantly evening type, which is con-

gruent with previous meta-analytic studies on children with ADHD (Coogan and McGowan, 2017), suggesting a similar eveningness profile in adulthood.

4.4. Limitations

Some limitations need to be considered when interpreting the results found herein. First, there was a small amount of studies identified in both neurodevelopmental conditions, especially for ASD studies, with twice as many ADHD studies included in the review. This compromises the generalizability of the findings and directly indicates a need for more research in adult population with ASD. Also, not all sleep outcomes included in the meta-analyses could be compared in both neurodevelopmental disorders, thus suggesting a greater impairment in one disorder over the other, whereas the actual reason could be a lack of sufficient studies reporting data to be included in the meta-analysis. Sleep-interfering psychiatric problems (such as depression and anxiety) were not excluded in all studies. This was difficult due to the high prevalence of mental health problems associated with both neurodevelopmental conditions (Hofvander et al., 2009; Sobanski, 2006) controlling for the presence of psychiatric disorders would avoid confounding results. Medication intake was controlled in most of the studies using objective sleep measures. However, some studies included participants with current medication treatment (Baird et al., 2012; Baker and Richdale, 2015, 2017; Ballester et al., 2019; Bjorvatn et al., 2017; Brevik et al., 2017; Fargason et al., 2013; Lin et al., 2016; Rybak et al., 2007; Snitselaar et al., 2016; Vogel et al., 2015; Weibel et al., 2017), thus increasing the risk of confounding results in the evaluation process. The relationship between sleep problems and pharmacological treatment for adults with ADHD is not settled (E. J. Brevik et al., 2017) Some authors reported an induce delay of circadian rhythmicity and insomnia when treated with stimulants (Snitselaar et al., 2017; Van Veen et al., 2010), whereas other authors found a positive effect on

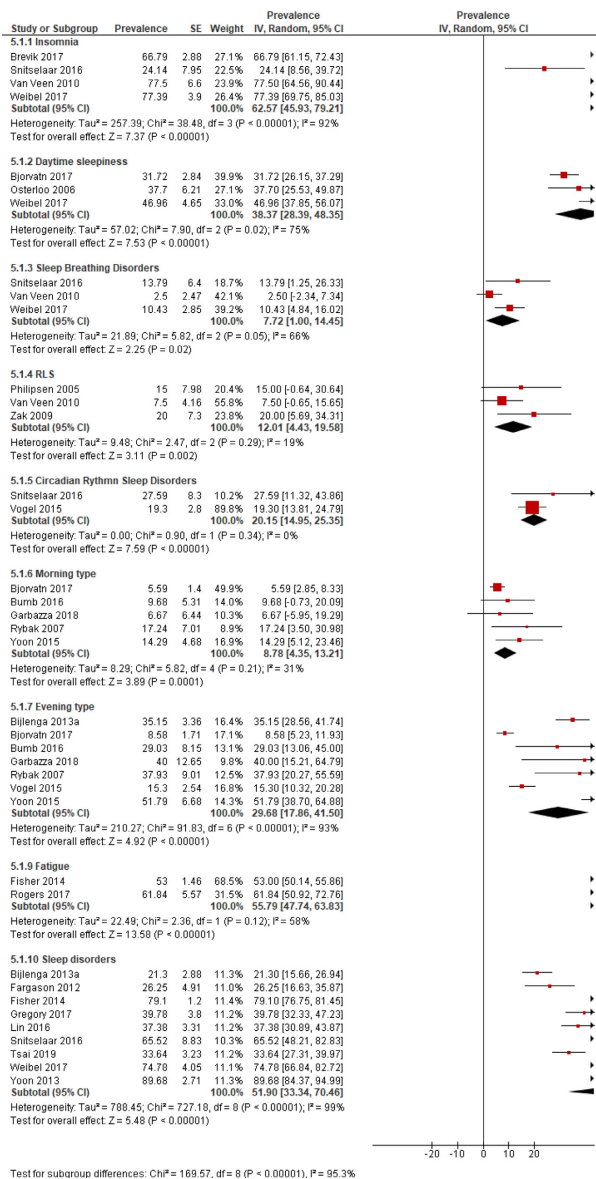


Fig. 9 Pooled prevalence of sleep disorders in adults with ADHD.

sleep, reducing the insomnia symptoms (Brevik et al., 2017; Surman and Roth, 2011).

Intellectual quotient was only reported in three of the ADHD studies, whereas most of the ASD studies included data on the presence of ID. This may be explained by the higher prevalence of ID in ASD population compared with ADHD participants (Nylander et al., 2013). However, it is important to consider it when evaluating sleep difficulties, as a high risk of having sleep problems has been reported in this specific population (Didden et al., 2002; Richdale et al., 2000). Also, none of the identified studies reported having controlled for the presence of either ASD or ADHD in their samples. This is very important, as the reported prevalence of concurrence of both disorders is suspected to be about 25% (Lugo-Marín et al., 2019). The participants from the included studies may have a non-diagnosed concomitant neurodevelopmental disorder which may explain the similarities between the two disorders in their sleep-impaired profiles.

Finally, meta-analysis limitations should be pointed out. As recommended by Cochrane's guidelines, publication bias analysis by way of funnel plots is not appropriate when including less than 10 studies (Higgins et al., 2019). In the present meta-analysis, some outcomes did not include this amount of reported evidence, so interpretation of these analyses may be compromised.

4.5. Clinical implications

The results found in the present study show the relevance of addressing sleep concerns in adult population diagnosed with neurodevelopmental conditions. Sleep disturbances may be related to daily impaired functioning frequently associated with ASD/ADHD core characteristics, and its treatment should be considered in clinical settings. More research has yet to be conducted in the study of sleep problems in these two neurodevelopmental conditions, with critical need for studies regarding adults with ASD.

Contributors

Author J.L.M. designed the study and the search, protocol, conducted the electronic and manual searches, screened references, extracted data, assessed methodological quality and helped draft the manuscript. Author C.F.G. screened references, and helped draft the manuscript. Author L.G.G. screened references and helped draft the manuscript. Author I.S.R. screened references, extracted data and assessed methodological quality. Author M.D.A. screened references. Authors M.C.C., V.R. and J.A.R.Q. reviewed and helped draft the manuscript.

Conflict of Interest

The author C.F. was on the speakers' bureau for Shire, Ferrer, Italfarmaco and Otsuka in the last 5 years. He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Janssen-Cilag, Rubió, Shire, Lundbeck, Otsuka and Ferrer. The author L.G. received

travel awards for taking part in psychiatric meetings from Shire in the last 3 years. The author M.C. was on the speakers' bureau for Takeda in the last 5 years. The author V.R. was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Takeda, Eli-Lilly in the last 5 years. She also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Janssen-Cilag, Rubió, Shire, and Eli-Lilly. The author J.A.R.Q. was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Shire, Takeda, Lundbeck, Almirall, Braingaze, Sincrolab, Medice and Rubió in the last 5 years.

He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Janssen-Cilag, Rubió, Shire, Takeda, Medice and Eli-Lilly. The Department of Psychiatry chaired by him received unrestricted educational and research support from the following companies in the last 5 years: Eli-Lilly, Lundbeck, Janssen-Cilag, Actelion, Shire, Ferrer, Oryzon, Roche, Psious, and Rubió.

Acknowledgment

The authors want to thank Dr. Virginia Navascues for her diligent proofreading of this paper.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.euroneuro.2020.07.004.

References

- Allen, R.P., Walters, A.S., Montplaisir, J., Hening, W., Myers, A., Bell, T.J., Ferini-Strambi, L., 2005. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch. Intern. Med.* 165 (11), 1286-1292.
- American Psychiatric Association, 2000. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Arns, M., Feddema, I., Kenemans, J.L., 2014. Differential effects of theta/beta and SMR neurofeedback in ADHD on sleep onset latency. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 1019.
- Baird, A.L., Coogan, A.N., Siddiqui, A., Donev, R.M., Thome, J., 2012. Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels. *Mol. Psychiatry* 17 (10), 988.
- Baker, E.K., Richdale, A.L., 2015. Sleep patterns in adults with a diagnosis of high-functioning autism spectrum disorder. *Sleep* 38 (11), 1765-1774. <https://doi.org/10.5665/sleep.5160>.
- Baker, E.K., Richdale, A.L., 2017. Examining the behavioural sleep-wake rhythm in adults with autism spectrum disorder and no comorbid intellectual disability. *J. Autism Dev. Disord.* 47 (4), 1207-1222.
- Ballester, P., Martínez, M.J., Javaloyes, A., Inda, M.-M., Fernández, N., Gázquez, P., ..., Peiró, A.M., 2019. Sleep problems in adults with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Autism Res.* 12 (1), 66-79. [10.1002/aur.2000](https://doi.org/10.1002/aur.2000).
- Barkley, R.A., Fischer, M., Smallish, L., Fletcher, K., 2002. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 111 (2), 279.

- Berra, S., Elorza-Ricart, J.M., Estrada, M.D., Sánchez, E., 2008. A tool (corrected) for the critical appraisal of epidemiological cross-sectional studies. *Gaceta Sanit.* 22 (5), 492-497.
- Bijlenga, D., Vollebregt, M.A., Kooij, J.J.S., Arns, M., 2019, March 4. The role of the circadian system in the etiology and pathophysiology of ADHD: time to redefine ADHD? *ADHD Attent. Deficit Hyperact. Disord.* 11, 5-19. [10.1007/s12402-018-0271-z](https://doi.org/10.1007/s12402-018-0271-z).
- Bioulac, S., Sagaspe, P., Micolaud-Franchi, J.-A., Altena, E., Tailard, J., Schröder, C., ..., Philip, P., 2016. Objective level of alertness and inhibitory control predict highway driving impairment in adults with ADHD. *J. Atten. Disord.* 1087054716633751.
- Bjorvatn, B., Brevik, E.J., Lundervold, A.J., Halmøy, A., Posserud, M.-B., Instanes, J.T., Haavik, J., 2017. Adults with attention deficit hyperactivity disorder report high symptom levels of troubled sleep, restless legs, and cataplexy. *Front. Psychol.* 8, 1621.
- Boonstra, A.M., Kooij, J.J.S., Oosterlaan, J., Sergeant, J.A., Buitelaar, J.K., Van Someren, E.J.W., 2007. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep* 30 (4), 433-442.
- Bouscoulet, L.T., Vá, J.C., Muiña, A., Má, M., Ló, M.V., de Oca, M.M., Pé, R., 2008. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *J.Clin. Sleep Med.* 4 (06), 579-585.
- Brevik, E.J., Lundervold, A.J., Halmøy, A., Posserud, M.B., Instanes, J.T., Bjorvatn, B., Haavik, J., 2017. Prevalence and clinical correlates of insomnia in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 136 (2), 220-227. <https://doi.org/10.1111/acps.12756>.
- Bumb, J.M., Mier, D., Noelte, I., Schredl, M., Kirsch, P., Hennig, O., ..., Sauer, C., 2016. Associations of pineal volume, chronotype and symptom severity in adults with attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26 (7), 1119-1126.
- Červenka, S., Pálhagen, S.E., Comley, R.A., Panagiotidis, G., Cselényi, Z., Matthews, J.C., ..., Farde, L., 2006. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 129 (8), 2017-2028. [10.1093/brain/awl163](https://doi.org/10.1093/brain/awl163).
- Cho, Y.W., Shin, W.C., Yun, C.H., Hong, S.B., Kim, J.H., Allen, R.P., Earley, C.J., 2008. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* 31 (2), 219-223.
- Christensen, D.L., Baio, J., Braun, K.V.N., Bilder, D., Charles, J., Constantino, J.N., ...Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR Surveill. Summ.* 65 (3), 1-23. [10.15585/mmwr.ss6503a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6503a1).
- Coogan, A.N., McGowan, N.M., 2017. A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attent. Deficit Hyperact. Disord.* 9 (3), 129-147.
- Cortese, S., Azoulay, R., Castellanos, F.X., Chahard, F., Lecendreux, M., Chechin, D., ..., Konofal, E., 2012a. Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot MRI study. *World J. Biol. Psychiatry* 13 (3), 223-231. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.570376>.
- Cortese, S., Angriman, M., Lecendreux, M., Konofal, E., 2012b, October. Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: what is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature. *Expert Rev. Neurother.* 12, 1227-1240. <https://doi.org/10.1586/ern.12.116>.
- Cortese, S., Faraone, S.V., Konofal, E., Lecendreux, M., 2009. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 48 (9), 894-908.
- Croen, L.A., Zerbo, O., Qian, Y., Massolo, M.L., Rich, S., Sidney, S., Kripke, C., 2015a. The health status of adults on the autism spectrum. *Autism* 19 (7), 814-823. [10.1177/1362361315577517](https://doi.org/10.1177/1362361315577517).
- Daoust, A.-M., Lusignan, F.-A., Braun, C.M.J., Mottron, L., Godbout, R., 2008a. Dream content analysis in persons with an autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 38 (4), 634-643.
- De Crescenzo, F., Licchelli, S., Ciabattini, M., Menghini, D., Armando, M., Alfieri, P., ..., Quedest, D., 2016. The use of actigraphy in the monitoring of sleep and activity in ADHD: a meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 26, 9-20.
- Diaz-Román, A., Hita-Yáñez, E., Buela-Casal, G., 2016. Sleep characteristics in children with attention deficit hyperactivity disorder: systematic review and meta-analyses. *J. Clin. Sleep Med.* 12 (05), 747-756.
- Diaz-Roman, A., Mitchell, R., Cortese, S., 2018. Sleep in adults with ADHD: systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 89, 61-71.
- Diden, R., Korzilius, H.P.L.M., Aperto, B.V., Overloop, C.V., Vries, M.D., 2002. Sleep problems and daytime problem behaviours in children with intellectual disability. *J. Intellect. Disabil. Res.* 46 (7), 537-547.
- Durka, P.J., Klekowicz, H., Błinowska, K.J., Szelenberger, W., Niemcewicz, S.Z., 2003. A simple system for detection of EEG artifacts in polysomnographic recordings. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 50 (4), 526-528.
- Elrod, M.G., Hood, B.S., 2015. Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers: a meta-analysis. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 36 (3), 166-177.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Mick, E., 2006. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol. Med.* 36 (2), 159-165.
- Fargason, R.E., Hollar, A.F., White, S., Gamble, K.L., 2013. Adults with ADHD-without insomnia history have subclinical sleep disturbance but not circadian delay: an ADHD phenotype? *J. Atten. Disord.* 17 (7), 583-588.
- Fayyad, J., Sampson, N.A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., ..., Florescu, S., 2017. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the world health organization world mental health surveys. *ADHD Attent. Deficit Hyperact. Disord.* 9 (1), 47-65.
- Fisher, B.C., Garges, D.M., Yoon, S.Y.R., Maguire, K., Zipay, D., Gambino, M., 2014. Sex differences and the interaction of age and sleep issues in neuropsychological testing performance across the lifespan in an ADD/ADHD sample from the years 1989 to 2009. *Psychol. Rep.* 114 (2), 404-438E.
- Gamble, K.L., May, R.S., Besing, R.C., Tankersly, A.P., Fargason, R.E., 2013. Delayed sleep timing and symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled actigraphy study. *Chronobiol. Int.* 30 (4), 598-606. [10.3109/07420528.2012.754454](https://doi.org/10.3109/07420528.2012.754454).
- Garbaza, C., Sauter, C., Paul, J., Kollek, J., Dujardin, C., Hackethal, S., ..., Manconi, M., 2018. Leg movement activity during sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front. Psychiatry* 9.
- Gau, S.S.F., Kessler, R.C., Tseng, W.L., Wu, Y.Y., Chiu, Y.N., Yeh, C.B., Hwu, H.G., 2007. Association between sleep problems and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults. *Sleep* 30 (2), 195-201. [10.1093/sleep/30.2.195](https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.195).
- Goldman, S.E., Alder, M.L., Burgess, H.J., Corbett, B.A., Hundley, R., Wofford, D., ..., Malow, B.A., 2017. Characterizing sleep in adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 47 (6), 1682-1695. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3089-1>.
- Gregory, A.M., Agnew-Blais, J.C., Matthews, T., Moffitt, T.E., Arseneault, L., 2017. ADHD and sleep quality: longitudinal analyses from childhood to early adulthood in a twin cohort. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 46 (2), 284-294.
- Hare, D.J., Jones, S., Evershed, K., 2006. A comparative study of circadian rhythm functioning and sleep in people with Asperger syndrome. *Autism* 10 (6), 565-575.

- Higgins, J.P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J. (Eds.), 2019. *Cochrane Handbook For Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons.
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nydén, A., Wentz, E., Ståhlberg, O., ..., Leboyer, M., 2009. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 9 (1), 35. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-35>.
- Hvolby, A., 2015. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* 7 (1), 1-18.
- Instanes, J.T., Klungsoyr, K., Halmøy, A., Fasmer, O.B., Haavik, J., 2018. Adult ADHD and comorbid somatic disease: a systematic literature review. *J. Atten. Disord.* 22 (3), 203-228. [10.1177/1087054716669589](https://doi.org/10.1177/1087054716669589).
- Joo, S., Baik, I., Yi, H., Jung, K., Kim, J., Shin, C., 2009. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in the adult population of Korea. *Sleep Med.* 10 (2), 182-188.
- Joshi, G., Wozniak, J., Petty, C., Martelon, M.K., Fried, R., Bolfek, A., ..., Biederman, J., 2013. Psychiatric comorbidity and functioning in a clinically referred population of adults with autism spectrum disorders: a comparative study. *J Autism Dev. Disord.* 43 (6), 1314-1325. [10.1007/s10803-012-1679-5](https://doi.org/10.1007/s10803-012-1679-5).
- Khan, F.H., Ahlberg, C.D., Chow, C.A., Shah, D.R., Koo, B.B., 2017, August 1. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *J. Neurol.* 264, 1634-1641. [10.1007/s00415-017-8431-1](https://doi.org/10.1007/s00415-017-8431-1).
- Kim, J., In, K., Kim, J., You, S., Kang, K., Shim, J., Shin, C., 2004. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170 (10), 1108-1113.
- Kirov, R., Brand, S., 2014, March). Sleep problems and their effect in ADHD. *Expert Rev. Neurother.* 14, 287-299. [10.1586/14737175.2014.885382](https://doi.org/10.1586/14737175.2014.885382).
- Konofal, E., Lecendreau, M., Cortese, S., 2010, August. Sleep and ADHD. *Sleep Med.* 11, 652-658. [10.1016/j.sleep.2010.02.012](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.012).
- Lecendreau, M., Cortese, S., 2007. Sleep problems associated with ADHD: a review of current therapeutic options and recommendations for the future. *Expert Rev. Neurother.* 7 (12), 1799-1806. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.12.1799>.
- Lee, S.-H., Kim, H.-B., Lee, K.-W., 2019. Association between sleep duration and attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Affect. Disord.* 256, 62-69. [10.1016/j.jad.2019.05.071](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.071).
- Lever, A.G., Geurts, H.M., 2016. Psychiatric co-occurring symptoms and disorders in young, middle-aged, and older adults with autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 46 (6), 1916-1930. [10.1007/s10803-016-2722-8](https://doi.org/10.1007/s10803-016-2722-8).
- Limoges, E., Bolduc, C., Berthiaume, C., Mottron, L., Godbout, R., 2013. Relationship between poor sleep and daytime cognitive performance in young adults with autism. *Res. Dev. Disabil.* 34 (4), 1322-1335.
- Limoges, É., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C., Godbout, R., 2005. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 128 (5), 1049-1061. [10.1093/brain/awh425](https://doi.org/10.1093/brain/awh425).
- Lin, Y.-J., Yang, L.-K., Gau, S.S.-F., 2016. Psychiatric comorbidities of adults with early-and late-onset attention-deficit/hyperactivity disorder. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 50 (6), 548-556.
- Lopez, R., Franchi, J.A.M., Chenini, S., Gachet, M., Jaussent, I., Dauvilliers, Y., 2019. Restless legs syndrome and iron deficiency in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep* 42 (5). [10.1093/sleep/zsz027](https://doi.org/10.1093/sleep/zsz027).
- Lugo-Marin, J., Magán-Maganto, M., Rivero-Santana, A., Cuelar-Pompa, L., Alviani, M., Jenaro-Rio, C., Canal-Bedia, R., 2019. Prevalence of psychiatric disorders in adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Res. Autism Spectr. Disord.* 59, 22-33.
- Matson, J.L., 1995. *The Diagnostic Assessment of the Severely Handicapped-Revised (DASH-II)*. Disability Consultants, LLC., Baton Rouge, LA.
- Matson, J.L., Ancona, M.N., Wilkins, J., 2008. Sleep disturbances in adults with autism spectrum disorders and severe intellectual impairments. *J. Ment. Health Res. Intellect. Disabil.* 1 (3), 129-139.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.* 151 (4), 264-269.
- Nieminen-von Wendt, T., Paavonen, J.E., Ylisaukko-Oja, T., Sarenius, S., Källman, T., Järvelä, I., von Wendt, L., 2005. Subjective face recognition difficulties, aberrant sensibility, sleeping disturbances and aberrant eating habits in families with Asperger syndrome. *BMC Psychiatry* 5 (1), 20.
- Nyländer, L., Holmqvist, M., Gustafson, L., Gillberg, C., 2013. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) in adult psychiatry. A 20-year register study. *Nord. J. Psychiatry* 67 (5), 344-350.
- Oosterloo, M., Lammers, G.J., Overeem, S., de Noord, I., Kooij, J.J.S., 2006. Possible confusion between primary hypersomnia and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 143 (2-3), 293-297.
- Øyane, N.M.F., Bjorvatn, B., 2005. Sleep disturbances in adolescents and young adults with autism and Asperger syndrome. *Autism* 9 (1), 83-94. <https://doi.org/10.1177/1362361305049031>.
- Pallesen, S., Nordhus, I.H., Omvik, S., Sivertsen, B., Tell, G.S., Bjorvatn, B., 2007. Prevalence and risk factors of subjective sleepiness in the general adult population. *Sleep* 30 (5), 619-624.
- Philipsen, A., Feige, B., Hessler, B., Ebert, D., Carl, C., Hornyak, M., ..., Riemann, D., 2005. Sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled polysomnographic study including spectral analysis of the sleep EEG. *Sleep* 28 (7), 877-884.
- Philipsen, A., Hornyak, M., Riemann, D., 2006. Sleep and sleep disorders in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med. Rev.* 10 (6), 399-405. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.05.002>.
- Polanczyk, G.V., Willcutt, E.G., Salum, G.A., Kieling, C., Rohde, L.A., 2014. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int. J. Epidemiol.* 43 (2), 434-442.
- Rattaz, C., Michelon, C., Munir, K., Baghdadli, A., 2018. Challenging behaviours at early adulthood in autism spectrum disorders: topography, risk factors and evolution. *J. Intellect. Disabil. Res.* 62 (7), 637-649.
- Reynolds, A.M., Malow, B.A., 2011. Sleep and autism spectrum disorders. *Pediatr. Clin. North Am.* 58 (3), 685-698. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.03.009>.
- Richdale, A., Francis, A., Gavidia-Payne, S., Cotton, S., 2000. Stress, behaviour, and sleep problems in children with an intellectual disability. *J. Intellect. Dev. Disabil.* 25 (2), 147-161.
- Rogers, D.C., Dittner, A.J., Rimes, K.A., Chalder, T., 2017. Fatigue in an adult attention deficit hyperactivity disorder population: a trans diagnostic approach. *Br. J. Clin. Psychol.* 56 (1), 33-52.
- Roy, M., de Zwaan, M., Tuin, I., Philipsen, A., Brähler, E., Müller, A., 2018. Association between restless legs syndrome and adult ADHD in a German community-based sample. *J. Atten. Disord.* 22 (3), 300-308. <https://doi.org/10.1177/1087054714561291>.
- Rybak, Y.E., McNeely, H.E., Mackenzie, B.E., Jain, U.R., Levitan, R.D., 2007. Seasonality and circadian preference in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical and neuropsychological correlates. *Compr. Psychiatry* 48 (6), 562-571.

- Sadeh, A., Pergamin, L., Bar-Haim, Y., 2006. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med. Rev.* 10 (6), 381-398.
- Schredl, M., Alm, B., Sobanski, E., 2007. Sleep quality in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 257 (3), 164-168.
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A., Bitter, I., 2009. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 194 (3), 204-211.
- Snitselaar, M.A., Smits, M.G., Spijker, J., 2016. Prevalence of restless legs syndrome in adult ADHD and its subtypes. *Behav. Sleep Med.* 14 (5), 480-488.
- Snitselaar, M.A., Smits, M.G., van der Heijden, K.B., Spijker, J., 2017. Sleep and circadian rhythmicity in adult ADHD and the effect of stimulants: a review of the current literature. *J. Atten. Disord.* 21 (1), 14-26. <https://doi.org/10.1177/1087054713479663>.
- Sobanski, E., Alm, B., Hennig, O., Riemann, D., Feige, B., Schredl, M., 2016. Daytime sleepiness in adults with ADHD: a pilot trial with a multiple sleep latency test. *J. Atten. Disord.* 20 (12), 1023-1029.
- Sobanski, E., 2006. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 256 (1), 126-131.
- Sobanski, E., Brüggemann, D., Alm, B., Kern, S., Deschner, M., Schubert, T., ..., Rietschel, M., 2007. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 257 (7), 371-377.
- Sobanski, E., Schredl, M., Kettler, N., Alm, B., 2008. Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study. *Sleep* 31 (3), 375-381.
- Souders, M.C., Zavodny, S., Eriksen, W., Sinko, R., Connell, J., Kerns, C., ..., Pinto-Martin, J., 2017. Sleep in children with attention spectrum disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 19 (6), 34. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0782-x>.
- Surman, C.B.H., Roth, T., 2011. Impact of stimulant pharmacotherapy on sleep quality: post hoc analyses of 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* 72 (7), 903-908. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m06838>.
- Tani, P., Lindberg, N., Joukamaa, M., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., Appelberg, B., ..., Porkka-Heiskanen, T., 2004b. Asperger syndrome, alexithymia and perception of sleep. *Neuropsychobiology* 49 (2), 64-70.
- Tani, P., Lindberg, N., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., Alanko, L., Appelberg, B., Porkka-Heiskanen, T., 2003. Insomnia is a frequent finding in adults with Asperger syndrome. *BMC Psychiatry* 3, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-3-12>.
- Tani, P., Lindberg, N., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., Virkkala, J., Appelberg, B., Porkka-Heiskanen, T., 2004a. Sleep in young adults with Asperger syndrome. *Neuropsychobiology* 50 (2), 147-152.
- Tani, P., Lindberg, N., WENDT, T.N., Von Wendt, L., Alanko, L., Appelberg, B., Porkka-Heiskanen, T., 2005. Actigraphic assessment of sleep in young adults with Asperger syndrome. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 59 (2), 206-208.
- Thomson, Fuller, E., Lewis, A., D., Agbeyaka, S.K., 2016. Attention deficit/hyperactivity disorder casts a long shadow: findings from a population based study of adult women with self reported ADHD. *Child Care Health Dev.* 42 (6), 918-927.
- Tonetti, L., Conca, A., Giupponi, G., Natale, V., 2017. Circadian pattern of motor activity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Chronobiol. Int.* 34 (6), 802-807.
- Torgersen, T., Gjervan, B., Rasmussen, K., 2006. ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord. J. Psychiatry* 60 (1), 38-43.
- Trenkwalder, C., Paulus, W., Walters, A.S., 2005, August. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 4, 465-475. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70139-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70139-3).
- Tsai, F.-J., Tseng, W.-L., Yang, L.-K., Gau, S.S.-F., 2019. Psychiatric comorbid patterns in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: treatment effect and subtypes. *PLoS ONE* 14 (2), e0211873.
- Van Veen, M.M., Kooij, J.J.S., Boonstra, A.M., Gordijn, M.C.M., Van Someren, E.J.W., 2010. Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol. Psychiatry* 67 (11), 1091-1096.
- Vela-Bueno, A., De Ictea, M., Fernández, C., 1999. Prevalencia de los trastornos del sueño en la ciudad de Madrid. *Gaceta Sanit.* 13 (6), 441-448.
- Vogel, S.W.N., Bijlenga, D., Tanke, M., Bron, T.I., van der Heijden, K.B., Swaab, H., ..., Kooij, J.J.S., 2015. Circadian rhythm disruption as a link between attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity? *J. Psychosom. Res.* 79 (5), 443-450.
- Voinescu, B.I., Szentagotai, A., David, D., 2012. Sleep disturbance, circadian preference and symptoms of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J. Neural Transm.* 119 (10), 1195-1204.
- Wagner, M.L., Walters, A.S., Fisher, B.C., 2004. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome. *Sleep* 27 (8), 1499-1504. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.8.1499>.
- Wang, W., Pan, Y., Li, Q., Wang, L., 2013, April. Orexin: a potential role in the process of obstructive sleep apnea. *Peptides* 42, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.01.001>.
- Weibel, S., Jermann, F., Weiner, L., Nicastro, R., Ardu, S., Pham, E., ..., Perroud, N., 2017. Insomnia in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparison with borderline personality disorder population in a clinical setting and control participants. *Compr. Psychiatry* 76, 119-128.
- Yoon, S.Y.R., 2015. Sleep in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder of the Predominantly Inattentive and Combined Subtypes. University of Toronto, Canada.
- Yoon, S.Y.R., Jain, U.R., Shapiro, C.M., 2013. Sleep and daytime function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: subtype differences. *Sleep Med.* 14 (7), 648-655.
- Yoon, S.Y.R., Jain, U., Shapiro, C., 2012, August. Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: past, present, and future. *Sleep Med. Rev.* 16, 371-388. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.07.001>.
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., Badr, S., 1993. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 328 (17), 1230-1235.
- Zak, R., Couvadelli, B.V., Fisher, B., Moss, N.M., Walters, A.S., 2009. Preliminary study of the prevalence of restless legs syndrome in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Percept. Mot. Skills* 108 (3), 759-763.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Still, G. F. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet* **1**, 1008–1012, 1077–1082, 1163–1168 (1902).
2. Barkley, R. A. & Peters, H. The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of «Attention Deficit» (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *Journal of Attention Disorders* **16**, 623–630 (2012).
3. Lange, K. W., Reichl, S., Lange, K. M., Tucha, L. & Tucha, O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* **2**, 241–255 (2010).
4. Taylor, E. Antecedents of ADHD: A historical account of diagnostic concepts. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* vol. 3 69–75 (2011).
5. Laufer, M. W. & Denhoff, E. Hyperkinetic behavior syndrome in children. *The Journal of Pediatrics* **50**, 463–474 (1957).
6. Strauss, A. A. & Lehtinen, L. E. *Psychopathology and education of the brain-injured child*. (Grune & Stratton., 1947).
7. Clements, S. D. & Peters, J. E. Minimal Brain Dysfunctions in the School-Age Child: Diagnosis and Treatment. *Archives of General Psychiatry* **6**, 185–197 (1962).
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* . (1980).
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (1987).
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (2000).

11. American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. *American Journal of Psychiatry* (2013). doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
12. Polanczyk, G., De Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. & Rohde, L. A. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry* **164**, 942–948 (2007).
13. Willcutt, E. G. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* **9**, 490–499 (2012).
14. McCarthy, S. *et al.* The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC pediatrics* **12**, (2012).
15. Brault, M. C. & Lacourse, É. Prevalence of prescribed attention-deficit hyperactivity disorder medications and diagnosis among Canadian preschoolers and school-age children: 1994–2007. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* **57**, 93–101 (2012).
16. Robison, L. M., Skaer, T. L., Sclar, D. A. & Galin, R. S. Is attention deficit hyperactivity disorder increasing among girls in the US? Trends in diagnosis and the prescribing of stimulants. *CNS drugs* **16**, 129–137 (2002).
17. Polanczyk, G. v., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C. & Rohde, L. A. ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology* **43**, 434–442 (2014).
18. Polanczyk, G. & Jensen, P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* **17**, 245–260 (2008).
19. Faraone, S. v., Biederman, J. & Mick, E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* **36**, 159–165 (2006).
20. Song, P. *et al.* The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health* **11**, (2021).

21. Fayyad, J. *et al.* The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* **9**, 47–65 (2017).
22. Franke, B. *et al.* Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology* **28**, 1059 (2018).
23. Faraone, S. v. *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers* **1**, (2015).
24. Dalsgaard, S., Ostergaard, S. D., Leckman, J. F., Mortensen, P. B. & Pedersen, M. G. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: A nationwide cohort study. *The Lancet* **385**, (2015).
25. Sun, S. *et al.* Association of Psychiatric Comorbidity with the Risk of Premature Death among Children and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry* **76**, (2019).
26. Biederman, J. *et al.* Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Archives of general psychiatry* **49**, 728–738 (1992).
27. Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., Knee, D. & Tsuang, M. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **29**, 526–533 (1990).
28. Larsson, H., Chang, Z., D’Onofrio, B. M. & Lichtenstein, P. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychological medicine* **44**, 2223–2229 (2014).
29. Faraone, S. V. & Larsson, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry* **24**, 562–575 (2019).
30. Demontis, D. *et al.* Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics* **51**, 63–75 (2019).

31. Lee, P. H. *et al.* Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell* **179**, 1469-1482.e11 (2019).
32. Brikell, I. *et al.* The contribution of common genetic risk variants for ADHD to a general factor of childhood psychopathology. *Molecular psychiatry* **25**, 1809–1821 (2020).
33. Soler Artigas, M. *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder and lifetime cannabis use: genetic overlap and causality. *Molecular Psychiatry* **25**, 2493–2503 (2020).
34. Faraone, S. v. *et al.* The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews* **128**, 789–818 (2021).
35. Banaschewski, T. *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder-a current overview. *Deutsches Arzteblatt International* **114**, 149–158 (2017).
36. Neale, B. M. *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **49**, 884–897 (2010).
37. Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O. & Langley, K. What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* **54**, 3–16 (2013).
38. Demontis, D. *et al.* Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *medRxiv* **15**, 2022.02.14.22270780 (2022).
39. Cederlöf, M. *et al.* Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *Journal of psychiatric research* **48**, 128–130 (2014).
40. Satterstrom, F. K. *et al.* Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nature neuroscience* **22**, 1961–1965 (2019).
41. Lesch, K. P. *et al.* Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Molecular psychiatry* **16**, 491–503 (2011).

42. Cortese, S. & Coghill, D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evidence-based mental health* **21**, 173–176 (2018).
43. Schab, D. W. & Trinh, N. H. T. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* **25**, 423–434 (2004).
44. Nigg, J. T., Lewis, K., Edinger, T. & Falk, M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **51**, (2012).
45. Engel, S. M. *et al.* Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Environmental health perspectives* **126**, 057004-1-057004–11 (2018).
46. Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Wright, R. O. & Weisskopf, M. G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* **125**, (2010).
47. Chen, M. H. *et al.* Prenatal Exposure to Acetaminophen and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study in Taiwan. *The Journal of clinical psychiatry* **80**, (2019).
48. Ystrom, E. *et al.* Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* **140**, (2017).
49. Christensen, J. *et al.* Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA network open* **2**, e186606 (2019).
50. Franz, A. P. *et al.* Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics* **141**, (2018).
51. Momany, A. M., Kamradt, J. M. & Nikolas, M. A. A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of abnormal child psychology* **46**, 1409–1426 (2018).

52. Maher, G. M. *et al.* Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry* **75**, 809–819 (2018).
53. Maher, G. M. *et al.* Association between preeclampsia and attention-deficit hyperactivity disorder: a population-based and sibling-matched cohort study. *Acta psychiatrica Scandinavica* **142**, 275–283 (2020).
54. Sucksdorff, M. *et al.* Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **60**, 142-151.e2 (2021).
55. Tseng, P. T. *et al.* Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* **8**, (2018).
56. Wang, B. qian, Yao, N. qi, Zhou, X., Liu, J. & Lv, Z. tao. The association between attention deficit/hyperactivity disorder and internet addiction: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* **17**, (2017).
57. Hawkey, E. & Nigg, J. T. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clinical psychology review* **34**, 496–505 (2014).
58. Stevens, S. E. *et al.* Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *Journal of abnormal child psychology* **36**, 385–398 (2008).
59. Kooij, J. J. S. *et al.* Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European Psychiatry* **56**, 14–34 (2019).
60. Pettersson, E. *et al.* Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychological medicine* **49**, 1166–1173 (2019).
61. Dong, T. *et al.* Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* **76**, 63–70 (2018).
62. Nilsen, F. M. & Tulve, N. S. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and

- inherent characteristics in children with ADHD. *Environmental research* **180**, (2020).
63. Van Der Meer, D. *et al.* The serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR moderates the effects of stress on attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* **55**, 1363–1371 (2014).
 64. Ramos-Quiroga, J. A. *et al.* Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *Journal of attention disorders* **23**, 1126–1135 (2019).
 65. Hong, M. *et al.* Validity of the Korean Version of DIVA-5: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **16**, 2371 (2020).
 66. Ramos-Quiroga, J. A. *et al.* Criterion and concurrent validity of Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)* **5**, 229–235 (2012).
 67. Epstein, J. N. & Kollins, S. H. Psychometric properties of an adult ADHD diagnostic interview. *Journal of Attention Disorders* **9**, 504–514 (2006).
 68. DuPaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D. & Reid, R. *ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. *ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. (1998).
 69. Ward, M. F., Wender, P. H. & Reimherr, F. W. The WURS: A rating scale to aid in the retrospective diagnosis of attention deficit disorder in childhood. *American Journal of Psychiatry* **150**, 885–890 (1993).
 70. Guy, W. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. (US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976).
 71. First, M. B., Gibbon, M., Spitzer, R., Williams, J. & Benjamin, L. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II). *American Psychiatric Press, Inc.* (1997).

72. First, M. B. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders. *Biometrics Research Department* (1997).
73. First, M. B. Structured Clinical Interview for the DSM (SCID) . in *The Encyclopedia of Clinical Psychology* (2015). doi:10.1002/9781118625392.wbecp351.
74. Beck, A. T., Steer, R. A. & Brown, G. K. Manual for the Beck depression inventory-II. *San Antonio, TX: Psychological Corporation* (1996).
75. Spielberg, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R. E. Manual for the State-Trait Inventory. *Palo Alto: Consulting Psychological Press* (1970).
76. Patton, J. H., Stanford, M. S. & Barratt, E. S. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology* **51**, 768–774 (1995).
77. Vilagut, G. *et al.* El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria* **19**, 135–150 (2005).
78. Fuermaier, A. B. M. *et al.* Cognitive impairment in adult ADHD--perspective matters! *Neuropsychology* **29**, 45–58 (2015).
79. Biederman, J. & Faraone, S. v. Attention-deficit hyperactivity disorder (Biederman). *Lancet* **366**, 237–248 (2005).
80. Polyzoi, M., Ahnemark, E., Medin, E. & Ginsberg, Y. Estimated prevalence and incidence of diagnosed ADHD and health care utilization in adults in Sweden – a longitudinal population-based register study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **14**, 1149 (2018).
81. Lebowitz, M. S. Stigmatization of ADHD: A Developmental Review. *Journal of attention disorders* **20**, 199–205 (2016).
82. Le, H. H. *et al.* Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *European child & adolescent psychiatry* **23**, 587–598 (2014).
83. Doshi, J. A. *et al.* Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **51**, 990-1002.e2 (2012).

84. Bahmanyar, S., Sundström, A., Kaijser, M., von Knorring, A. L. & Kieler, H. Pharmacological treatment and demographic characteristics of pediatric patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Sweden. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* **23**, 1732–1738 (2013).
85. Ohnishi, T., Kobayashi, H., Yajima, T., Koyama, T. & Noguchi, K. Psychiatric Comorbidities in Adult Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Prevalence and Patterns in the Routine Clinical Setting. *Innovations in Clinical Neuroscience* **16**, 11 (2019).
86. Kessler, R. C. *et al.* The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry* **163**, 716–723 (2006).
87. Mancini, C., van Ameringen, M., Oakman, J. M. & Figueiredo, D. Childhood attention deficit/hyperactivity disorder in adults with anxiety disorders. *Psychological medicine* **29**, 515–525 (1999).
88. Katzman, M. A., Bilkey, T. S., Chokka, P. R., Fallu, A. & Klassen, L. J. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry* **17**, (2017).
89. McIntosh, D. *et al.* Adult ADHD and comorbid depression: A consensus-derived diagnostic algorithm for ADHD. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **5**, 137 (2009).
90. Martinez-Raga, J., Szerman, N., Knecht, C. & de Alvaro, R. Attention deficit hyperactivity disorder and dual disorders. Educational needs for an underdiagnosed condition. *International journal of adolescent medicine and health* **25**, 231–243 (2013).
91. Philipsen, A. *et al.* A randomized controlled multicenter trial on the multimodal treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: enrollment and characteristics of the study sample. *Attention deficit and hyperactivity disorders* **6**, 35–47 (2014).
92. Wingo, A. P. & Ghaemi, S. N. A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry* **68**, 1776–1784 (2007).

93. McIntyre, R. S. *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with bipolar disorder or major depressive disorder: results from the international mood disorders collaborative project. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* **12**, (2010).
94. Wajszilber, D., Santiseban, J. A. & Gruber, R. Sleep disorders in patients with ADHD: impact and management challenges. *Nature and Science of Sleep* **10**, 453 (2018).
95. Fisher, B. C. *et al.* Sex differences and the interaction of age and sleep issues in neuropsychological testing performance across the lifespan in an add/adhd sample from the years 1989 to 2009. *Psychological Reports* **114**, 404–438 (2014).
96. Instanes, J. T., Klungsoyr, K., Halmøy, A., Fasmer, O. B. & Haavik, J. Adult ADHD and Comorbid Somatic Disease: A Systematic Literature Review. *Journal of Attention Disorders* **22**, 203–228 (2018).
97. Díaz-Román, A., Mitchell, R. & Cortese, S. Sleep in adults with ADHD: Systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* vol. 89 61–71 (2018).
98. Brevik, E. J. *et al.* Prevalence and clinical correlates of insomnia in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **136**, 220–227 (2017).
99. Bijlenga, D., Vollebregt, M. A., Kooij, J. J. S. & Arns, M. The role of the circadian system in the etiology and pathophysiology of ADHD: time to redefine ADHD? *Attention deficit and hyperactivity disorders* **11**, 5–19 (2019).
100. Wynchank, D. S. *et al.* ADHD, circadian rhythms and seasonality. *Journal of Psychiatric Research* **81**, 87–94 (2016).
101. Mulligan, A. *et al.* Autism symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a familial trait which correlates with conduct, oppositional defiant, language and motor disorders. *Journal of autism and developmental disorders* **39**, 197–209 (2009).

102. Olsen, J. L., Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Wender, P. H. & Robison, R. J. The Effect of Personality Disorder Symptoms on Response to Treatment With Methylphenidate Transdermal System in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* **14**, (2012).
103. Chen, Q. *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder and clinically diagnosed obesity in adolescence and young adulthood: a register-based study in Sweden. *Psychological medicine* **49**, 1841–1849 (2019).
104. Nigg, J. T. *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and being overweight/obesity: New data and meta-analysis. *Clinical psychology review* **43**, 67–79 (2016).
105. Cortese, S. *et al.* Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of psychiatry* **173**, 34–43 (2016).
106. Jenabi, E., Bashirian, S., Khazaei, S. & Basiri, Z. The maternal prepregnancy body mass index and the risk of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Korean journal of pediatrics* **62**, 374–379 (2019).
107. Cortese, S. *et al.* Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *The lancet. Psychiatry* **5**, 717–726 (2018).
108. Liu, X. *et al.* Parental asthma occurrence, exacerbations and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain, behavior, and immunity* **82**, 302–308 (2019).
109. Chen, M. H. *et al.* Risk of Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *The Journal of clinical psychiatry* **79**, (2018).
110. Chen, Q. *et al.* Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cross-sectional study. *PloS one* **13**, (2018).

111. Chen, M. H. *et al.* Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD. *Journal of attention disorders* **21**, 219–227 (2017).
112. Chou, I. C. *et al.* Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS one* **8**, (2013).
113. Bertelsen, E. N., Larsen, J. T., Petersen, L., Christensen, J. & Dalsgaard, S. Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics* **138**, (2016).
114. Hegvik, T. A., Instanes, J. T., Haavik, J., Klungsøyr, K. & Engeland, A. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. *European child & adolescent psychiatry* **27**, 663–675 (2018).
115. Chen, M. H. *et al.* Sexually Transmitted Infection Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **57**, 48–53 (2018).
116. Köhler-Forsberg, O. *et al.* A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents. *JAMA psychiatry* **76**, 271–279 (2019).
117. Zhang, L. *et al.* Comedication and Polypharmacy With ADHD Medications in Adults: A Swedish Nationwide Study. *Journal of attention disorders* **25**, 1519–1528 (2021).
118. Hansen, T. F. *et al.* Comorbidity of migraine with ADHD in adults. *BMC neurology* **18**, (2018).
119. Strine, T. W. *et al.* Emotional and Behavioral Difficulties and Impairments in Everyday Functioning Among Children With a History of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Preventing Chronic Disease* **3**, 1–10 (2006).
120. Graziano, P. A. & Garcia, A. Attention-deficit hyperactivity disorder and children's emotion dysregulation: A meta-analysis. *Clinical psychology review* **46**, 106–123 (2016).

121. Beheshti, A., Chavanon, M. L. & Christiansen, H. Emotion dysregulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *BMC psychiatry* **20**, (2020).
122. Sun, S. *et al.* Association of Psychiatric Comorbidity With the Risk of Premature Death Among Children and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA psychiatry* **76**, 1141–1149 (2019).
123. Chang, Z., Lichtenstein, P., D’Onofrio, B. M., Sjölander, A. & Larsson, H. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA psychiatry* **71**, 319–325 (2014).
124. Curry, A. E. *et al.* Motor Vehicle Crash Risk Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA pediatrics* **171**, 756–763 (2017).
125. Liu, Y. C., Chen, V. C. H., Yang, Y. H., Chen, Y. L. & Gossop, M. Association of psychiatric comorbidities with the risk of transport accidents in ADHD and MPH. *Epidemiology and psychiatric sciences* **30**, (2021).
126. Jernbro, C., Bonander, C. & Beckman, L. The association between disability and unintentional injuries among adolescents in a general education setting: Evidence from a Swedish population-based school survey. *Disability and health journal* **13**, (2020).
127. Chen, V. C. H. *et al.* Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Mortality Risk in Taiwan. *JAMA network open* **2**, (2019).
128. Fitzgerald, C., Dalsgaard, S., Nordentoft, M. & Erlangsen, A. Suicidal behaviour among persons with attention-deficit hyperactivity disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **215**, 615–620 (2019).
129. Huang, K. L. *et al.* Risk of suicide attempts in adolescents and young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a nationwide longitudinal study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **212**, 234–238 (2018).

130. Mohr-Jensen, C., Müller Bisgaard, C., Boldsen, S. K. & Steinhausen, H. C. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence and the Risk of Crime in Young Adulthood in a Danish Nationwide Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **58**, 443–452 (2019).
131. McCauley, H. L., Breslau, J. A., Saito, N. & Miller, E. Psychiatric disorders prior to dating initiation and physical dating violence before age 21: findings from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* **50**, 1357–1365 (2015).
132. Breslau, J., Miller, E., Joanie Chung, W. J. & Schweitzer, J. B. Childhood and adolescent onset psychiatric disorders, substance use, and failure to graduate high school on time. *Journal of psychiatric research* **45**, 295–301 (2011).
133. Faraone, S. V. & Buitelaar, J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry* **19**, 353–364 (2010).
134. Faraone, S. V. & Glatt, S. J. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *The Journal of clinical psychiatry* **71**, 754–763 (2010).
135. Caye, A., Swanson, J. M., Coghill, D. & Rohde, L. A. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular psychiatry* **24**, 390–408 (2019).
136. Cortese, S. *et al.* Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry* **5**, 727–738 (2018).
137. Cortese, S. Pharmacologic Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *The New England journal of medicine* **383**, 1050–1056 (2020).
138. Wilens, T. E. *et al.* Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **47**, 21–31 (2008).

139. Posner, J., Polanczyk, G. v. & Sonuga-Barke, E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet* **395**, 450–462 (2020).
140. Epstein, T., Patsopoulos, N. A. & Weiser, M. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* **2014**, (2014).
141. Martinez-Raga, J., Knecht, C., Szerman, N. & Martinez, M. I. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* **27**, 15–30 (2013).
142. Coghill, D. *et al.* Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry* **13**, 237 (2013).
143. Mick, E., McManus, D. D. & Goldberg, R. J. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* **23**, 534–541 (2013).
144. Westover, A. N. & Halm, E. A. Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events?: A systematic review. *BMC cardiovascular disorders* **12**, (2012).
145. Schelleman, H. *et al.* Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *The American journal of psychiatry* **169**, 178–185 (2012).
146. Adler, L. A. *et al.* Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depression and Anxiety* **26**, 212–221 (2009).
147. Bangs, M. E. *et al.* Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* **17**, 407–419 (2007).
148. Kratochvil, C. J. *et al.* Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **44**, 915–924 (2005).

149. Perugi, G. & Vannucchi, G. The use of stimulants and atomoxetine in adults with comorbid ADHD and bipolar disorder. *Expert opinion on pharmacotherapy* **16**, 2193–2204 (2015).
150. Joseph, A. *et al.* Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *European child & adolescent psychiatry* **26**, 875–897 (2017).
151. Liu, Q., Zhang, H., Fang, Q. & Qin, L. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* **39**, 854–865 (2017).
152. Catalá-López, F. *et al.* The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS one* **12**, (2017).
153. Cunill, R., Castells, X., Tobias, A. & Capellà, D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: A meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **22**, (2013).
154. Asherson, P. *et al.* Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an integrated analysis of the complete database of multicenter placebo-controlled trials. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* **28**, 837–846 (2014).
155. Garnock-Jones, K. P. & Keating, G. M. Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatric drugs* **11**, 203–226 (2009).
156. Connor, D. F., Fletcher, K. E. & Swanson, J. M. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **38**, 1551–1559 (1999).
157. Rizzo, R., Gulisano, M., Cali, P. V. & Curatolo, P. Tourette Syndrome and comorbid ADHD: current pharmacological treatment options. *European*

- journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* **17**, 421–428 (2013).
158. Connor, D. F. *et al.* Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS drugs* **24**, 755–768 (2010).
159. Hirota, T., Schwartz, S. & Correll, C. U. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **53**, 153–173 (2014).
160. Naya, N. *et al.* Efficacy and safety of guanfacine extended-release in Japanese adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Exploratory post hoc subgroup analyses of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology reports* **41**, 26–39 (2021).
161. Iwanami, A., Saito, K., Fujiwara, M., Okutsu, D. & Ichikawa, H. Efficacy and Safety of Guanfacine Extended-Release in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of clinical psychiatry* **81**, (2020).
162. Pliszka S, I. Awg. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **46**, 894–921 (2007).
163. Wigal B., S. Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. *CNS drugs* **23 Suppl 1**, 21–31 (2009).
164. Palumbo, D. R. *et al.* Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **47**, 180–188 (2008).

165. Daviss, W. B. *et al.* Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **47**, 189–198 (2008).
166. Maneeton, N., Maneeton, B., Intaprasert, S. & Woottiluk, P. A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment* **10**, 1439–1449 (2014).
167. Hamed, M. *et al.* Bupropion in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a randomized, double-blind study - PubMed. *Acta Med Iran* **52** (9), 675–680 (2014).
168. Stuhec, M., Munda, B., Svab, V. & Locatelli, I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. *Journal of affective disorders* **178**, 149–159 (2015).
169. Li, Y., Gao, J., He, S., Zhang, Y. & Wang, Q. An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments. *Molecular neurobiology* **54**, 6655–6669 (2017).
170. Arnold, V. K., Feifel, D., Earl, C. Q., Yang, R. & Adler, L. A. A 9-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD. *Journal of attention disorders* **18**, 133–144 (2014).
171. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NICE Guideline). In NICE- National Institute for Health and Care Excellence. (2018).
172. Auclair, V., Harvey, P. O. & Lepage, M. Cognitive Behavioral Therapy and the Treatment of ADHD in Adults. *Sante mentale au Quebec* **41**, 291–311 (2016).
173. Mongia, M. & Hechtman, L. Cognitive behavior therapy for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of recent randomized controlled trials. *Current psychiatry reports* **14**, 561–567 (2012).

174. Lopez, P. L. *et al.* Cognitive-behavioural interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* **3**, (2018).
175. Nimmo-Smith, V. *et al.* Non-pharmacological interventions for adult ADHD: a systematic review. *Psychological medicine* **50**, 529–541 (2020).
176. Bramham, J. *et al.* Evaluation of group cognitive behavioral therapy for adults with ADHD. *Journal of attention disorders* **12**, 434–441 (2009).
177. Murray-Swank, A. B. & Dixon, L. Family psychoeducation as an evidence-based practice. *CNS spectrums* **9**, 905–912 (2004).
178. Hirvikoski, T. *et al.* Psychoeducational groups for adults with ADHD and their significant others (PEGASUS): A pragmatic multicenter and randomized controlled trial. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists* **44**, 141–152 (2017).
179. Micoulaud-Franchi, J. A. *et al.* EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in human neuroscience* **8**, (2014).
180. van Doren, J. *et al.* Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry* **28**, 293–305 (2019).
181. Vásquez-Dextre, E. R. Mindfulness: Conceptos generales, psicoterapia y aplicaciones clínicas. *Revista de Neuro-Psiquiatría* **79**, 42–51 (2016).
182. Hoxhaj, E. *et al.* Mindfulness vs psychoeducation in adult ADHD: a randomized controlled trial. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* **268**, 321–335 (2018).
183. Puri, B. K. & Martins, J. G. 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, leukotrienes, and essential fatty acids* **90**, 179–189 (2014).
184. Cooper, R. E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E. & Asherson, P. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional

- dysregulation, oppositional behaviour and conduct problems in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders* **190**, 474–482 (2016).
185. Richarte, V. *et al.* The gut-brain axis in attention deficit hyperactivity disorder: the role of the microbiota. *Revista de neurologia* **66**, S109–S114 (2018).
186. Skott, E. *et al.* Effects of a synbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder - A double-blind randomized controlled trial. *Brain, behavior, and immunity* **89**, 9–19 (2020).
187. Richarte, V. *et al.* Gut microbiota signature in treatment-naïve attention-deficit/hyperactivity disorder. *Translational psychiatry* **11**, (2021).
188. Zang, Y. Impact of physical exercise on children with attention deficit hyperactivity disorders: Evidence through a meta-analysis. *Medicine* **98**, e17980 (2019).
189. Mayer, J. S. *et al.* Bright light therapy versus physical exercise to prevent co-morbid depression and obesity in adolescents and young adults with attention-deficit / hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **19**, (2018).
190. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep* **28**, 1049–1057 (2005).
191. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders*. (2014).
192. World Health Organization. ICD-11: International classification of diseases (11th revision). (2019).
193. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. (1993).
194. López de Castro, F., Fernández Rodríguez, O., Mareque Ortega, M. A. & Fernández Agüero, L. Abordaje terapéutico del insomnio. *Medicina de Familia. SEMERGEN* **38**, 233–240 (2012).

195. Dopheide, J. A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *The American journal of managed care* **26**, S76–S84 (2020).
196. Buysse, D. J. Insomnia. *JAMA - Journal of the American Medical Association* vol. 309 706–716 (2013).
197. Spielman, A. J., Caruso, L. S. & Glovinsky, P. B. A Behavioral Perspective on Insomnia Treatment. *Psychiatric Clinics of North America* **10**, 541–553 (1987).
198. Riemann, D. *et al.* European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research* **26**, 675–700 (2017).
199. Palagini, L., Biber, K. & Riemann, D. The genetics of insomnia--evidence for epigenetic mechanisms? *Sleep medicine reviews* **18**, 225–235 (2014).
200. Riemann, D. *et al.* The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *The Lancet. Neurology* **14**, 547–558 (2015).
201. Basit, H., Damhoff, T. C. & Huecker, M. R. Sleeplessness And Circadian Disorder. *StatPearls* (2021).
202. Roth, T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* **3**, S7 (2007).
203. Ohayon, M. M. Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. *Journal of psychiatric research* **31**, 333–346 (1997).
204. Morin, C. M. *et al.* The natural history of insomnia a population-based 3-year longitudinal study. *Archives of Internal Medicine* **169**, 447–453 (2009).
205. Pallesen, S., Sivertsen, B., Nordhus, I. H. & Bjorvatn, B. A 10-year trend of insomnia prevalence in the adult Norwegian population. *Sleep medicine* **15**, 173–179 (2014).
206. Calem, M. *et al.* Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys. *Sleep* **35**, 377–384 (2012).

207. Ohayon, M. M. & Partinen, M. Insomnia and global sleep dissatisfaction in Finland. *Journal of sleep research* **11**, 339–346 (2002).
208. Leger, D., Guilleminault, C., Dreyfus, J. P., Delahaye, C. & Paillard, M. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *Journal of sleep research* **9**, 35–42 (2000).
209. Schlack, R., Hapke, U., Maske, U., Busch, M. & Cohrs, S. Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56**, 740–748 (2013).
210. Novak, M., Mucsi, I., Shapiro, C. M., Rethelyi, J. & Kopp, M. S. Increased utilization of health services by insomniacs--an epidemiological perspective. *Journal of psychosomatic research* **56**, 527–536 (2004).
211. Ohayon, M. M. & Smirne, S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep medicine* **3**, 115–120 (2002).
212. Voinescu, B. I. & Szentágotai, A. Categorical and dimensional assessment of insomnia in the general population. *Journal of Evidence-Based Psychotherapies* **13**, 197 (2013).
213. Ohayon, M. M. & Sagales, T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep medicine* **11**, 1010–1018 (2010).
214. Mallon, L., Broman, J.-E., Åkerstedt, T. & Hetta, J. Insomnia in Sweden: a population-based survey. *Sleep disorders* **2014**, 1–7 (2014).
215. Ohayon, M. M. Epidemiological Overview of sleep Disorders in the General Population. *Sleep Medicine Research* **2**, 1–9 (2011).
216. Zhang, B. & Wing, Y. K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep* **29**, 85–93 (2006).
217. Katz, D. A. & McHorney, C. A. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Archives of internal medicine* **158**, 1099–1107 (1998).
218. Sugano, Y. *et al.* Diabetes and anxiety were associated with insomnia among Japanese male truck drivers. *Sleep medicine* **90**, 102–108 (2022).

219. Pradeep Bollu, by C., Kaur, H. & Pradeep Bollu, M. C. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Missouri Medicine* **116**, 68 (2019).
220. Li, M., Zhang, X. W., Hou, W. S. & Tang, Z. Y. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *International journal of cardiology* **176**, 1044–1047 (2014).
221. Neveu, W. A. *et al.* Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respiratory research* **11**, (2010).
222. Erik Laugsand, L., Strand, L. B., Vatten, L. J., Janszky, I. & Bjørngaard, J. H. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries--the HUNT Study. *Sleep* **37**, 1777-1786C (2014).
223. Garbarino, S. *et al.* Insomnia is associated with road accidents. Further evidence from a study on truck drivers. *PLoS ONE* **12**, (2017).
224. Daley, M., Morin, C. M., LeBlanc, M., Grégoire, J. P. & Savard, J. The Economic Burden of Insomnia: Direct and Indirect Costs for Individuals with Insomnia Syndrome, Insomnia Symptoms, and Good Sleepers. *Sleep* **32**, 55 (2009).
225. McCall, W. v. A psychiatric perspective on insomnia. *J Clin Psychiatry* **62 Suppl**, 27–32 (2001).
226. Baglioni, C. *et al.* Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of affective disorders* **135**, 10–19 (2011).
227. Sarsour, K., Morin, C. M., Foley, K., Kalsekar, A. & Walsh, J. K. Association of insomnia severity and comorbid medical and psychiatric disorders in a health plan-based sample: Insomnia severity and comorbidities. *Sleep medicine* **11**, 69–74 (2010).
228. Krystal, A. D., Prather, A. A. & Ashbrook, L. H. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry* **18**, 337 (2019).
229. Ford, D. & Kamerow, D. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* **262**, 1479–1484 (1989).

230. Li, L., Wu, C., Gan, Y., Qu, X. & Lu, Z. Insomnia and the risk of depression: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* **16**, 1–16 (2016).
231. Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N. & Heald, J. L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* **13**, 307–349 (2017).
232. Wang, X., Cheng, S. & Xu, H. Systematic review and meta-analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression. *BMC Psychiatry* **19**, 1–13 (2019).
233. Mason, B. L., Davidov, A., Minhajuddin, A. & Trivedi, M. H. Focusing on insomnia symptoms to better understand depression: A STAR*D report. *Journal of affective disorders* **260**, 183–186 (2020).
234. Park, S. C. *et al.* Prevalence and Clinical Correlates of Insomnia in Depressive Disorders: The CRESCEND Study. *Psychiatry investigation* **10**, 373–381 (2013).
235. Gaudiano, B. A., Dalrymple, K. L. & Zimmerman, M. Prevalence and clinical characteristics of psychotic versus nonpsychotic major depression in a general psychiatric outpatient clinic. *Depression and anxiety* **26**, 54–64 (2009).
236. Pires, G. N., Bezerra, A. G., Tufik, S. & Andersen, M. L. Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine* **24**, 109–118 (2016).
237. Mellman, T. A. Sleep and anxiety disorders. *The Psychiatric clinics of North America* **29**, 1047–1058 (2006).
238. Minkel, J. D. *et al.* Sleep deprivation and stressors: evidence for elevated negative affect in response to mild stressors when sleep deprived. *Emotion (Washington, D.C.)* **12**, 1015–1020 (2012).
239. Sutton, E. L. Psychiatric disorders and sleep issues. *The Medical clinics of North America* **98**, 1123–1143 (2014).

240. Gold, A. K. & Sylvia, L. G. The role of sleep in bipolar disorder. *Nature and Science of Sleep* **8**, 207 (2016).
241. Robillard, R., Naismith, S. L. & Hickie, I. B. Recent advances in sleep-wake cycle and biological rhythms in bipolar disorder. *Current psychiatry reports* **15**, (2013).
242. Harvey, A. G., Schmidt, D. A., Scarnà, A., Semler, C. N. & Goodwin, G. M. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *The American journal of psychiatry* **162**, 50–57 (2005).
243. Gruber, J. *et al.* Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Journal of affective disorders* **114**, 41–49 (2009).
244. Kaplan, K. A. & Harvey, A. G. Behavioral Treatment of Insomnia in Bipolar Disorder. *The American journal of psychiatry* **170**, 716 (2013).
245. Jackson, A., Cavanagh, J. & Scott, J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *Journal of affective disorders* **74**, 209–217 (2003).
246. Harvey, A. G. *et al.* Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial. *Journal of consulting and clinical psychology* **83**, 564–577 (2015).
247. Roehrs, T. A. & Roth, T. Sleep Disturbance in Substance Use Disorders. *The Psychiatric clinics of North America* **38**, 793 (2015).
248. Chakravorty, S., Chaudhary, N. S. & Brower, K. J. Alcohol Dependence and Its Relationship With Insomnia and Other Sleep Disorders. *Alcoholism, clinical and experimental research* **40**, 2271–2282 (2016).
249. Chakravorty, S., Vandrey, R. G., He, S. & Stein, M. D. Sleep Management Among Patients with Substance Use Disorders. *The Medical clinics of North America* **102**, 733–743 (2018).
250. Grau-López, L. *et al.* Insomnia Symptoms in Patients With Substance Use Disorders During Detoxification and Associated Clinical Features. *Frontiers in Psychiatry* **11**, 1223 (2020).

251. Hodges, S. E., Pittman, B. & Morgan, P. T. Sleep Perception and Misperception in Chronic Cocaine Users During Abstinence. *Sleep* **40**, (2017).
252. Hertenstein, E. *et al.* Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews* **43**, 96–105 (2019).
253. Sevilla-Cermeño, L. *et al.* Insomnia in obsessive-compulsive disorder: A Swedish population-based cohort study. *Journal of affective disorders* **266**, 413–416 (2020).
254. Allison, K. C., Spaeth, A. & Hopkins, C. M. Sleep and Eating Disorders. *Current psychiatry reports* **18**, (2016).
255. Martínez Hernandez, J. & Lozano Olivares, J. *Insomnio*. (2016).
256. Sociedad Española del Sueño. *Tratado de Medicina del Sueño*. (2015).
257. Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L. & Ivers, H. The insomnia severity index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* **34**, 601–608 (2011).
258. Bastien, C. H., Vallières, A. & Morin, C. M. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine* **2**, 297–307 (2001).
259. Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R. & Kupfer, D. J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* **28**, 193–213 (1989).
260. Hita-Contreras, F. *et al.* Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International* **34**, 929–936 (2014).
261. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* **14**, 540–545 (1991).
262. Krystal, A. D., Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K. & Marsh, G. R. NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep* **25**, 630–40 (2002).

263. Kay-Stacey, M. & Attarian, H. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ (Online)* **354**, 1–14 (2016).
264. Smith, M. T. *et al.* Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *The American journal of psychiatry* **159**, 5–11 (2002).
265. Winkler, A. & Rief, W. Effect of Placebo Conditions on Polysomnographic Parameters in Primary Insomnia: A Meta-Analysis. *Sleep* **38**, 925–931 (2015).
266. Pillai, V. *et al.* Effectiveness of Benzodiazepine Receptor Agonists in the Treatment of Insomnia: An Examination of Response and Remission Rates. *Sleep* **40**, (2017).
267. de Vanna, M., Rubiera, M., Onor, M. L. & Aguglia, E. Role of lormetazepam in the treatment of insomnia in the elderly. *Clinical drug investigation* **27**, 325–332 (2007).
268. McClure, D. J. *et al.* Comparison of lorazepam and flurazepam as hypnotic agents in chronic insomniacs. *Journal of clinical pharmacology* **28**, 52–63 (1988).
269. He, Q., Chen, X., Wu, T., Li, L. & Fei, X. Risk of Dementia in Long-Term Benzodiazepine Users: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* **15**, 9 (2019).
270. Lemoine, P., Nir, T., Laudon, M. & Zisapel, N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *Journal of sleep research* **16**, 372–380 (2007).
271. Cunnington, D., Junge, M. F. & Fernando, A. T. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *The Medical journal of Australia* **199**, S36–S40 (2013).
272. Mignot, E. *et al.* Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet. Neurology* **21**, 125–139 (2022).

273. Dauvilliers, Y. *et al.* Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Annals of neurology* **87**, 347–356 (2020).
274. Díaz-Román, A., Hita-Yáñez, E. & Buela-Casal, G. Sleep characteristics in children with attention deficit hyperactivity disorder: Systematic review and meta-analyses. *Journal of Clinical Sleep Medicine* vol. 12 747–756 (2016).
275. Cortese, S. *et al.* Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **52**, 784–796 (2013).
276. Cortese, S., Faraone, S. V., Konofal, E. & Lecendreux, M. Sleep in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective and Objective Studies. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* **48**, 894–908 (2009).
277. Sadeh, A., Pergamin, L. & Bar-Haim, Y. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Medicine Reviews* **10**, 381–398 (2006).
278. Scarpelli, S., Gorgoni, M., D'Atri, A., Reda, F. & de Gennaro, L. Advances in Understanding the Relationship between Sleep and Attention Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Clinical Medicine* **8**, 1737 (2019).
279. Cohen-Zion, M. & Ancoli-Israel, S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Medicine Reviews* **8**, 379–402 (2004).
280. Owens, J. A. The ADHD and sleep conundrum: A review. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* vol. 26 312–322 (2005).
281. Bjorvatn, B. *et al.* Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Report High Symptom Levels of Troubled Sleep, Restless Legs, and Cataplexy. *Frontiers in psychology* **8**, (2017).
282. Fargason, R. E. *et al.* Ramelteon for Insomnia Related to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psychopharmacology bulletin* **44**, 32–53 (2011).

-
283. Voinescu, B. I., Szentagotai, A. & David, D. Sleep disturbance, circadian preference and symptoms of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Neural Transmission* **119**, 1195–1204 (2012).
284. Yoon, S. Y. R., Jain, U. R. & Shapiro, C. M. Sleep and daytime function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Subtype differences. *Sleep Medicine* **14**, 648–655 (2013).
285. Philipsen, A., Hornyak, M. & Riemann, D. Sleep and sleep disorders in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Medicine Reviews* **10**, 399–405 (2006).
286. Fuller-Thomson, E., Lewis, D. A. & Agbeyaka, S. K. Attention-deficit/hyperactivity disorder casts a long shadow: findings from a population-based study of adult women with self-reported ADHD. *Child: Care, Health and Development* **42**, 918–927 (2016).
287. Mahajan, N., Hong, N., Wigal, T. L. & Gehricke, J. G. Hyperactive-impulsive symptoms associated with self-reported sleep quality in nonmedicated adults with adhd. *Journal of Attention Disorders* **14**, 132–137 (2010).
288. Gamble, K. L., May, R. S., Besing, R. C., Tankersly, A. P. & Fargason, R. E. Delayed sleep timing and symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled actigraphy study. *Chronobiology International* **30**, 598–606 (2013).
289. Lee, S. H., Kim, H. B. & Lee, K. W. Association between sleep duration and attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis of observational studies . *Journal of Affective Disorders* **256**, 62–69 (2019).
290. Schredl, M., Alm, B. & Sobanski, E. Sleep quality in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **257**, 164–168 (2007).
291. Sivertsen, B., Skogen, J. C., Jakobsen, R. & Hysing, M. Sleep and use of alcohol and drug in adolescence. A large population-based study of Norwegian adolescents aged 16 to 19 years. *Drug and Alcohol Dependence* **149**, 180–186 (2015).

292. ten Have, M. *et al.* Insomnia among current and remitted common mental disorders and the association with role functioning: results from a general population study. *Sleep Medicine* **25**, 34–41 (2016).
293. Goldman-Mellor, S. *et al.* Mental Health Antecedents of Early Midlife Insomnia: Evidence from a Four-Decade Longitudinal Study. *Sleep* **37**, 1767–1775 (2014).
294. Wynchank, D., Bijlenga, D., Beekman, A. T., Kooij, J. J. S. & Penninx, B. W. Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Insomnia: an Update of the Literature. *Current Psychiatry Reports* vol. 19 98 (2017).
295. van Veen, M. M., Kooij, J. J. S., Boonstra, A. M., Gordijn, M. C. M. & van Someren, E. J. W. Delayed Circadian Rhythm in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Chronic Sleep-Onset Insomnia. *Biological Psychiatry* **67**, 1091–1096 (2010).
296. Kirov, R. & Brand, S. Sleep problems and their effect in ADHD. *Expert Review of Neurotherapeutics* **14**, 287–299 (2014).
297. Kooij, J. S. & Bijlenga, D. The circadian rhythm in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Current state of affairs. *Expert Review of Neurotherapeutics* **13**, 1107–1116 (2013).
298. Wilens, T. E., Biederman, J. & Spencer, T. J. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Across the Lifespan. *Annual Review of Medicine* **53**, 113–131 (2002).
299. Stein, M. A., Weiss, M. & Hlavaty, L. ADHD Treatments, Sleep, and Sleep Problems: Complex Associations. *Neurotherapeutics* **9**, 509–517 (2012).
300. Lecendreux, M. & Cortese, S. Sleep problems associated with ADHD: A review of current therapeutic options and recommendations for the future. *Expert Review of Neurotherapeutics* **7**, 1799–1806 (2007).
301. Sobanski, E., Schredl, M., Kettler, N. & Alm, B. Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study. *Sleep* **31**, 375–81 (2008).

302. Jernelöv, S., Larsson, Y., Llenas, M., Nasri, B. & Kaldo, V. Effects and clinical feasibility of a behavioral treatment for sleep problems in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a pragmatic within-group pilot evaluation. *BMC psychiatry* **19**, 226 (2019).
303. Wynchank, D. *et al.* The Association Between Insomnia and Sleep Duration in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Results From a General Population Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* **14**, 349–357 (2018).
304. Gregory, A. M., Agnew-Blais, J. C., Matthews, T., Moffitt, T. E. & Arseneault, L. ADHD and Sleep Quality: Longitudinal Analyses From Childhood to Early Adulthood in a Twin Cohort. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* **46**, 284–294 (2017).
305. Maeda, M. *et al.* Association between unemployment and insomnia-related symptoms based on the comprehensive survey of living conditions: A large cross-sectional Japanese population survey. *Industrial Health* **57**, 701–710 (2019).
306. Kawata, Y. *et al.* Association between marital status and insomnia-related symptoms: Findings from a population-based survey in Japan. *European Journal of Public Health* **30**, 144–149 (2020).
307. Chen, Y. Y., Kawachi, I., Subramanian, S. v., Acevedo-Garcia, D. & Lee, Y. J. Can social factors explain sex differences in insomnia? Findings from a national survey in Taiwan. *Journal of epidemiology and community health* **59**, 488–494 (2005).
308. Leibenluft, E. Do gonadal steroids regulate circadian rhythms in humans? *Journal of Affective Disorders* **29**, 175–181 (1993).
309. Ohayon, M. M., Zulley, J., Guilleminault, C., Smirne, S. & Priest, R. G. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. *Journal of the American Geriatrics Society* **49**, 360–366 (2001).
310. Reyner, L. A., Horne, J. A. & Reyner, A. Gender- and age-related differences in sleep determined by home-recorded sleep logs and actimetry from 400 adults. *Sleep* **18**, 127–134 (1995).

311. Grandner, M. A., Schopfer, E. A., Sands-Lincoln, M., Jackson, N. & Malhotra, A. Relationship between sleep duration and body mass index depends on age. *Obesity* **23**, 2491–2498 (2015).
312. Taylor, D. J. *et al.* Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* **30**, 213–218 (2007).
313. Dikeos, D. & Georgantopoulos, G. Medical comorbidity of sleep disorders. *Current Opinion in Psychiatry* **24**, 346–354 (2011).
314. Schierenbeck, T., Riemann, D., Berger, M. & Hornyak, M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana. *Sleep medicine reviews* **12**, 381–389 (2008).
315. Weibel, S. *et al.* Insomnia in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A comparison with borderline personality disorder population in a clinical setting and control participants. *Comprehensive Psychiatry* **76**, 119–128 (2017).
316. Lundervold, A. J., Jensen, D. A. & Haavik, J. Insomnia, Alcohol Consumption and ADHD Symptoms in Adults. *Frontiers in psychology* **11**, (2020).
317. Roehrs, T. & Roth, T. Insomnia as a path to alcoholism: tolerance development and dose escalation. *Sleep* **41**, 1–5 (2018).
318. van Veen, M. M., Karsten, J. & Lancel, M. Poor Sleep and Its Relation to Impulsivity in Patients with Antisocial or Borderline Personality Disorders. *Behavioral Medicine* **43**, 218–226 (2017).
319. Geoffroy, P. A. *et al.* Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: Prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study. *Journal of Affective Disorders* **226**, 132–141 (2018).
320. Sivertsen, B., Skogen, J. C., Jakobsen, R. & Hysing, M. Sleep and use of alcohol and drug in adolescence. A large population-based study of Norwegian adolescents aged 16 to 19 years. *Drug and Alcohol Dependence* **149**, 180–186 (2015).

321. Baglioni, C. *et al.* Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological Bulletin* **142**, 969–990 (2016).
322. Evren, B., Evren, C., Dalbudak, E., Topcu, M. & Kutlu, N. The impact of depression, anxiety, neuroticism, and severity of Internet addiction symptoms on the relationship between probable ADHD and severity of insomnia among young adults. *Psychiatry Research* **271**, 726–731 (2019).
323. Silvestri, R. *et al.* Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep medicine* **10**, 1132–1138 (2009).
324. Oosterloo, M., Lammers, G. J., Overeem, S., de Noord, I. & Kooij, J. J. S. Possible confusion between primary hypersomnia and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* **143**, 293–297 (2006).
325. Chiang, H. L. *et al.* Association between symptoms and subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder and sleep problems/disorders. *Journal of Sleep Research* **19**, 535–545 (2010).
326. LeBourgeois, M. K., Avis, K., Mixon, M., Olmi, J. & Harsh, J. Snoring, sleep quality, and sleepiness across attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes. *Sleep* **27**, 520–5 (2004).
327. Wilens, T. E. *et al.* Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *The Journal of clinical psychiatry* **70**, 1557–1562 (2009).
328. Corkum, P., Davidson, F. & MacPherson, M. A Framework for the Assessment and Treatment of Sleep Problems in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatric Clinics of North America* **58**, 667–683 (2011).
329. Daigre, C. *et al.* The role of dual diagnosis in health-related quality of life among treatment-seeking patients in Spain. *Quality of Life Research* **26**, 3201–3209 (2017).
330. Lensing, M. B., Zeiner, P., Sandvik, L. & Opjordsmoen, S. Quality of Life in Adults Aged 50+ With ADHD. *Journal of Attention Disorders* **19**, 405–413 (2015).

331. Agarwal, R., Goldenberg, M., Perry, R. & Ishak, W. W. The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *Innovations in Clinical Neuroscience* vol. 9 10–21 (2012).
332. Gudjonsson, G. H., Sigurdsson, J. F., Eyjolfsson, G. A., Smari, J. & Young, S. The relationship between satisfaction with life, ADHD symptoms, and associated problems among university students. *Journal of Attention Disorders* **12**, 507–515 (2009).
333. van Andel, E. *et al.* Combined impact of ADHD and insomnia symptoms on quality of life, productivity, and health care use in the general population. *Psychological medicine* **52**, 36–47 (2020).
334. Hvolby, A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* **7**, 1–18 (2015).
335. Surman, C. B. H. & Roth, T. Impact of stimulant pharmacotherapy on sleep quality: Post hoc analyses of 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* **72**, 903–908 (2011).
336. Boonstra, A. M. *et al.* Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: A baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep* **30**, 433–442 (2007).
337. Surman, C. B. H. *et al.* Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep impairment in adulthood: Evidence from a large controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* **70**, 1523–1529 (2009).
338. Surman, C. B. H. & Walsh, D. M. Understanding the Impact of Stimulants on Sleep in ADHD: Evidence from Systematic Assessment of Sleep in Adults. *CNS drugs* **36**, 253–260 (2022).
339. Tsai, F. J., Tseng, W. L., Yang, L. K. & Gau, S. S. F. Psychiatric comorbid patterns in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: Treatment effect and subtypes. *PLoS ONE* **14**, e0211873 (2019).
340. de Crescenzo, F. *et al.* The use of actigraphy in the monitoring of methylphenidate versus placebo in ADHD: A meta-analysis. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* **6**, 49–58 (2014).

341. Snitselaar, M. A., Smits, M. G., van der Heijden, K. B. & Spijker, J. Sleep and Circadian Rhythmicity in Adult ADHD and the Effect of Stimulants: A Review of the Current Literature. *Journal of Attention Disorders* **21**, 14–26 (2017).
342. Bjorøy, I., Jørgensen, V. A., Pallesen, S. & Bjorvatn, B. The Prevalence of Insomnia Subtypes in Relation to Demographic Characteristics, Anxiety, Depression, Alcohol Consumption and Use of Hypnotics. *Frontiers in Psychology* **11**, (2020).
343. Pillai, V., Roth, T. & Drake, C. L. The nature of stable insomnia phenotypes. *Sleep* **38**, 127–138 (2015).
344. Ikeda, H., Kayashima, K., Sasaki, T., Kashima, S. & Koyama, F. The relationship between sleep disturbances and depression in daytime workers: a cross-sectional structured interview survey. *Industrial health* **55**, 455–459 (2017).
345. Ebrahim, I. O., Shapiro, C. M., Williams, A. J. & Fenwick, P. B. Alcohol and sleep I: effects on normal sleep. *Alcoholism, clinical and experimental research* **37**, 539–549 (2013).
346. Kaczkurkin, A. N., Tyler, J., Turk-Karan, E., Belli, G. & Asnaani, A. The Association between Insomnia and Anxiety Symptoms in a Naturalistic Anxiety Treatment Setting. *Behavioral sleep medicine* **19**, 110–125 (2021).
347. Perils, M. L., Giles, D. E., Buysse, D. J., Tu, X. & Kupfer, D. J. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *Journal of affective disorders* **42**, 209–212 (1997).
348. Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L. & Andreski, P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biological psychiatry* **39**, 411–418 (1996).
349. Rosenblum, M. Substance abuse and insomnia. *Minnesota medicine* **100**, 38–39 (2017).
350. Ishak, W. W. *et al.* Quality of life in patients suffering from insomnia. *Innovations in clinical neuroscience* **9**, 13–26 (2012).

351. Morin, C. M. *et al.* Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep* **29**, 1398–1414 (2006).
352. Tosini, G., Ferguson, I. & Tsubota, K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Molecular Vision* **22**, 61–72 (2016).
353. Jniene, A. *et al.* Perception of Sleep Disturbances due to Bedtime Use of Blue Light-Emitting Devices and Its Impact on Habits and Sleep Quality among Young Medical Students. *BioMed research international* **2019**, 7012350 (2019).
354. Becker, S. P. & Lienesch, J. A. Nighttime media use in adolescents with ADHD: links to sleep problems and internalizing symptoms. *Sleep Medicine* **51**, 171–178 (2018).
355. Thoma, V. K. *et al.* Media Use, Sleep Quality, and ADHD Symptoms in a Community Sample and a Sample of ADHD Patients Aged 8 to 18 Years. *Journal of Attention Disorders* **24**, 576–589 (2020).
356. DiMatteo, M. R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Medical Care* **42**, 200–209 (2004).

