

SUEÑO EN LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO, DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD Y EN EL ESPECTRO AUTISTA

FERNANDO MULAS, MILDRED ROJAS, RUBÉN GANDÍA

Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP), Valencia, España

Resumen El sueño es uno de los actos fisiológicos más importantes para la estructuración funcional y anatómica de áreas del sistema nervioso central. Las alteraciones del sueño durante la infancia y su relación con trastornos del neurodesarrollo es compleja y sumamente interesante, donde destaca la multiplicidad de causas de estos trastornos. Bajo esta premisa se realiza una revisión sobre las alteraciones del sueño en los trastornos del neurodesarrollo (TND), por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y del espectro autista (TEA). El sueño está presente desde la etapa fetal y va modificando su expresión en sintonía con la madurez del sistema nervioso central. Los trastornos del sueño y su relación con TDAH, TEA y otros TND son complejos, pero existen avances sobre la etiología de los mismos. Una mayor comprensión de las funciones pleiotrópicas de los genes implicados en los trastornos del ciclo vigilia-sueño y en las desviaciones del desarrollo neurológico podría conducir a nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas de manera precoz con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente, familiares y cuidadores.

Palabras clave: sueño, neurodesarrollo, genes, trastornos del espectro autista, trastornos por déficit de atención e hiperactividad

Abstract *Sleepness in neurodevelopmental disorders.* The development and establishment of the normal sleep patterns are very important processes in the final anatomical and physiological architecture of the central nervous system. The relationship between sleep disturbances during childhood with neurodevelopmental disorders is complex and potentially synergistic. Sleep patterns are present since the fetal period but their structure and physiology is modified according with the maturation of the central nervous system. Sleep disorders and their relationship with attention deficit hyperactivity disorders (ADHD), autism spectrum disorders (ASD) and other neurodevelopmental disorders (TDN) are not well understood yet, but significant progresses have been made in understanding associations and potential etiological correlations. We reviewed sleep disturbances in NDT, in ADHD and in ASD. A greater understanding of the pleiotropic functions of the genes involved in sleep-wake cycle disorders and deviations from neurological development could lead to new diagnostic and therapeutic strategies in an early stage in order to improve the quality of life of the patient, relatives and caregivers

Key words: sleep, neurodevelopment, genes, autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorders

El acto de dormir es una necesidad fisiológica vital, un estado activo y dinámico de carácter biológico que incorpora componentes conductuales y sociales. Representa un período de intensa actividad cerebral que involucra funciones corticales superiores^{1, 2}. Las alteraciones del sueño son muy frecuentes en niños con trastornos del neurodesarrollo (TND). Un mal dormir puede tener efectos perjudiciales en los procesos cognoscitivos, atención, memoria, lenguaje y regulación del estado de ánimo y comportamiento³. Estos efectos pueden ser más pronunciados y agravar los síntomas en niños con TND. Existe una estrecha y compleja asociación entre los trastornos del neurodesarrollo y los del sueño. La relación es multi-

direcciona, es decir las perturbaciones del sueño pueden exacerbar la sintomatología o ser la causa, en combinación con factores ambientales y genéticos^{4, 5}.

Sueño y trastornos del neurodesarrollo

La expresión del buen sueño se debe a:

1. Integridad anatómico-fisiológica, resaltando la gran importancia del sueño REM (por sus siglas en inglés *rapid eye movement*), por su participación en áreas del neurodesarrollo como la atención, memoria y aprendizaje.
2. Integridad del ciclo vigilia-sueño y reloj circadiano.
3. Ambiente sociocultural a favor del buen dormir⁶⁻⁷.

Las tasas de prevalencia de problemas de sueño oscilan, en general, entre 50 y 95% de los niños con TND, asociándose estos problemas a: deficiencias en el funcionamiento diurno, disminución de la calidad de vida, aumento de los síntomas y morbilidades, así como

efectos negativos de salud y capacidad de crianza de los cuidadores⁸.

Las hipótesis de mayor sobre el origen de estas alteraciones en la actualidad, están relacionadas con el anómalo funcionamiento sincrónico entre los genes implicados en el reloj circadiano y en la elaboración, secreción y liberación de la melatonina sistémica⁹⁻¹¹.

Los trastornos del sueño se han estudiado en múltiples causas de discapacidad intelectual, incluyendo síndromes genéticos como los síndromes de Down, X frágil, Prader Willi, Angelman, Rett, Smith Magenis, y otras condiciones neurológicas como parálisis cerebral y trastornos del espectro autista (TEA), entre otros^{6, 12}.

Los TND en los que con más frecuencia se observan perturbaciones del sueño son trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y TEA. En TDAH la prevalencia oscila entre 25 y 50% y en TEA entre 44 y 83%^{4, 11}.

Sueño en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad

El sueño inadecuado en los niños tiene manifestaciones neurocognitivas, neuroconductuales y funcionales que se superponen a las características principales de TDAH; y sus relaciones con los problemas del sueño, las comorbilidades psiquiátricas y los medicamentos son complejas y multidireccionales.

Modelos conductuales de interacción entre sueño y trastornos por déficit de atención e hiperactividad

1. TDAH puede causar problemas de sueño como una característica intrínseca del trastorno.

2. Los problemas de sueño pueden causar o imitar TDAH.

3. TDAH y los problemas del sueño pueden interactuar con causa recíproca y posible participación de comorbilidad.

4. TDAH y los problemas del sueño pueden compartir una etiología neurológica subyacente común¹³.

Las alteraciones de sueño más frecuentemente observadas o coincidentes con TDAH son:

1. Trastornos de la respiración durante el sueño: el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) puede presentar síntomas de TDAH¹⁶, siendo oportuno en la anamnesis de los niños con TDAH enfatizar en posibles problemas de sueño.

2. Síndrome de piernas inquietas (SPI)/trastorno de movimiento periódico de las extremidades (PLMD): el SPI se presenta en el 2% de niños con desarrollo típico, y en 44% con TDAH, y 26% de los niños con SPI tenían síntomas de TDAH.

3. Trastornos de ritmos circadianos: lleva a un sueño interrumpido. Se describe un patrón tardío de secreción de melatonina en niños con TDAH. Se plantea por igual una reducida concentración matinal de serotonina con mayor concentración nocturna y matinal de melatonina¹⁷.

4. Narcolepsia: puede tener un vínculo genético con TDAH. Las personas con TDAH e hipersomnia pueden tener latencia REM más cortas y compartir criterios de narcolepsia

5. Insomnio de inicio de sueño: con dificultad para despertarse y preferencia diurna vespertina^{13, 15}.

En búsqueda de la etiología genética de la asociación sueño y trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Gran parte del TDAH puede ser un problema asociado con la irregularidad del ciclo circadiano. Se altera el ritmo diurno y nocturno y el tiempo de varios procesos físicos, no solo del sueño, sino también de la temperatura, los patrones de movimiento, el tiempo de las comidas. CLOCK (RELOJ) es considerado el gen maestro en el ritmo circadiano. La susceptibilidad genética al ritmo circadiano atribuido al gen CLOCK puede jugar un papel importante en el TDAH. Los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes circadianos se asociaron recientemente con síntomas centrales de TDAH, aumento de la orientación nocturna y problemas frecuentes de sueño. Además, respuestas a la entrada y exposición fótica pudieran explicar algunos de los problemas en el ciclo circadiano en individuos con TDAH. Algunos estudios han utilizado terapia de luz brillante, buscando la realineación de la fisiología circadiana hacia la mañana, reduciendo los trastornos del sueño y aportando una mejora general en los síntomas del TDAH¹⁶⁻¹⁸. Más estudios son necesarios para definir el papel que tiene la terapia luminosa en tratamiento del TDAH.

Alteraciones del sueño en trastorno del espectro autista

El insomnio en los niños se define como un retraso en el inicio del sueño (latencia del sueño) de más de 30 minutos por noche, en promedio, y/o frecuentes despertares nocturnos prolongados con un funcionamiento diurno deficiente. El despertar nocturno prolongado altera la eficiencia del sueño, que se define como la proporción del tiempo total de sueño [tiempo dormido/(tiempo total en la cama - tiempo para quedarse dormido)]. El insomnio en niños con TEA ocurre en todos los niveles cognitivos y la prevalencia puede ser tan alta como 60 a 86%. Los insomnios conductuales de la niñez, definidos como los insomnios crónicos que ocurren al menos tres noches

a la semana durante tres meses o más, son las causas extrínsecas más comunes del insomnio en los niños, incluso en aquellos con TEA. Sin embargo, los ritmos biológicos y de comportamiento subyacentes de los TEA pueden predisponer y hacer más vulnerable a los problemas del sueño¹⁹.

Polisomnografía, actigrafía y afectación de arquitectura del sueño en el trastorno del espectro autista

Los estudios de polisomnografía mostraron anomalías relacionadas con el sueño REM, que incluían una disminución en la cantidad, un aumento del sueño sin diferenciación, una organización inmadura de los movimientos oculares en ráfagas, una disminución del tiempo en la cama y del tiempo total de sueño. Se ha demostrado que la reducción del tiempo tal de sueño se correlaciona con la gravedad de la Escala de Calificación del Autismo Infantil (CARS) y está inversamente relacionada con el cociente social en un estudio piloto. Los estudios que utilizan actigrafía y polisomnografía en niños con TEA han encontrado un tiempo de sueño más corto, una latencia más larga y una menor eficiencia en comparación con los grupos de control de desarrollo típico¹⁹.

Avances en la búsqueda de una etiología de la asociación trastornos del sueño con los del espectro autista

Las causas intrínsecas del insomnio en niños con TEA incluyen: organizacionales y de maduración cerebral, genes circadianos, producción anormal de melatonina y activación y desregulación sensorial.

Organización y maduración cerebral: la deficiencia de REMy por la posible disfunción de las vías monoaminérgicas excitadoras.

Genes circadianos: anomalías genéticas que alteran el comportamiento de los circuitos de retroalimentación positivos y negativos que modifican la expresión del gen del reloj. Entre estos: el PERÍODO (PER 1, 2, 3 marco principal), TIMELESS (restablece el reloj), NPAS2 y Cryptochromes (CRY1,2) interactúan y son activados por las proteínas del reloj CLOCK, ARNTL/BMAL1. Los genes del reloj como hPER1, hPER2, hPER3 y las interacciones gen-reloj del ciclo pueden desempeñar una doble función con respecto al sueño y el control de la comunicación social humana y el desarrollo cerebral concurrente. Están surgiendo efectos pleiotrópicos que conectan muchos genes relacionados con el sueño y trastornos cerebrales. Existe una gran cantidad de evidencias que indican que el gen SHANK3, que codifica una proteína postsináptica, influye en el fenotipo combinado de los síntomas del TEA con trastornos del sueño y discapacidad intelectual^{19,20}.

Ritmos anormales de melatonina, genes y sitios receptores

Un ritmo retrasado en la liberación de melatonina se asocia con una latencia prolongada del sueño, y una menor producción de melatonina con el despertar nocturno en niños con TEA. Se han identificado niveles más bajos de melatonina en plasma o un metabolito principal de la melatonina (6 sulfatoxymelatonina urinaria) en individuos con TEA. Estos se han relacionado con mutaciones en los genes de la vía de síntesis de melatonina o cambios en los receptores de melatonina entre los que cabe mencionar MTNR1A y MTNR1B^{19,20}.

La excitación y la desregulación sensorial en el insomnio

El “estado de hiper-excitación” que se presenta en un subgrupo de niños con TEA podría explicar la presencia de insomnio en este grupo que se identifica predominantemente como el insomnio conductual de la niñez; pero la ansiedad, los temores, las preocupaciones y la sensibilidad de los niños a los estímulos ambientales podrían estar contribuyendo al insomnio¹⁹.

Hiperreactividad sensorial e insomnio

Los trastornos del procesamiento sensorial relacionados con umbrales bajos pueden facilitar una hiperreactividad sensorial. Los niños con TEA pueden reaccionar de forma exagerada a los estímulos condicionando dificultades para quedarse dormidos¹⁹.

Conclusiones

La complejidad de las alteraciones del sueño en los TND radica en la dificultad de entender las relaciones entre los mecanismos fisiológicos normales y el impacto etiológico que los trastornos del sueño tienen en los TND. La hipótesis que más peso tiene sobre los mecanismos fisiológicos normales del sueño tiene que ver con un funcionamiento sincrónico de los genes implicados en el reloj circadiano y la elaboración y secreción de la melatonina. Los sistemas neuroquímicos y neuroanatómicos superpuestos que intervienen en la regulación del sueño, la atención, la excitación y los ritmos circadianos son sujetos de investigación. Identificar endofenotipos de sueño y factores de riesgo facilita una mayor atención sobre las implicaciones genómicas y los polimorfismos asociados y pueden ayudar a una detección precoz. Llegar a la raíz del problema puede mejorar la conducta diurna y el aprovechamiento de las terapias. Una evaluación temprana y rutinaria del sueño en niños con TND podría ayudar tanto a los niños como a sus padres.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. El Shakankiry HM. Sleep physiology and sleep disorders in childhood. *Nat Sci Sleep* 2011; 3: 101-14.
2. Cruz I. Alteraciones del sueño infantil AEPap(ed). Curso de actualización pediátrica 2018. Madrid: Lua ediciones 3.0, 2018, pp 317-29.
3. Andrade L. Relación entre problemas habituales del sueño con déficit atencional y trastornos conductuales en niños. *Rev Med Clin Condes* 2013; 24: 494-500.
4. Idiazábal-Alecha MA, Aliagas-Martínez S. Sueño en los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl. 2): S13-6.
5. Valdizán JR. Trastorno generalizado del desarrollo y sueño. *Rev Neurol* 2005; 41: (Supl 1): S135-8.
6. Abril-Villalba B, Méndez-García M, Sans-Capdevilla O, Valdizán JR. El sueño en el autismo infantil. *Rev Neurol* 2001; 32: 641-4.
7. Pin Arboledas G, Sampedro Campos M. Fisiología del sueño y sus trastornos. Ontogenia y evolución del sueño a lo largo de la etapa pediátrica. Relación del sueño con la alimentación. Clasificación de los problemas y trastornos del sueño. *Pediatr Integral* 2018; XII: 358-71.
8. Corkum P, Davidson F, Tan MacNeill K, Weiss S. Sleep in children with neurodevelopmental disorders: A focus on insomnia in children with AD/HD and ASD. *Sleep Medicine Clinics* 2014; 9: 149-68.
9. Blackmer AB, Feinstein JA. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: A review. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 84-98.
10. Próspero-García O, Guzmán K, Méndez-Díaz M, Herrera-Solís A, Ruiz-Contreras A. Genes del sueño. *Rev Neurol* 2009; 48: 199-206.
11. Wiggs L. Sleep problems in children with developmental disorders. *J R Soc Med* 2001; 94: 177-9.
12. Angriman M, Caravale B, Novelli L, Ferri R, Bruni O. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. *Neuro-pediatrics* 2015; 46: 199-210.
13. Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *Atten Defic Hyperact Disord* 2015; 7: 1-18.
14. Pin Arboledas G, Merino Andreu A, Mompó Marabotto ML. Alteraciones del sueño y TDAH o TDAH y alteraciones del sueño ¿existe relación? *Pediatr Integral* 2014; XVIII: 668-77.
15. Esbensen AJ, Schwichtenberg AJ. Sleep in neurodevelopmental disorders. *Int Rev Res Dev Disabil* 2016; 51: 153-91.
16. Wajszliber D, Santiseban JA, Gruber R. Sleep disorders in patients with ADHD: impact and management challenges. *Nat Sci Sleep* 2018; 10: 453-80.
17. Carpena MX, Hurtz MH, Salatino-Oliveira A, et al. CLOCK polymorphisms in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): further evidence linking sleep and circadian disturbances and ADHD. *Genes (Basel)* 2019; 10. pii: E88.
18. Korman M, Palm D, Uzoni A, et al. ADHD 24/7: Circadian clock genes, chronotherapy and sleep/wake cycle insufficiencies in ADHD. *World J Biol Psychiatry* 2018. doi: 10.1080/15622975.2018.1523565. [Epub ahead of print]
19. Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, et al. Sleep in children with autism spectrum disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 34.
20. Noda M, Iwamoto I, Tabata H, Yamagata T, Ito H, Nagata KI. Role of Per3, a circadian clock gene, in embryonic development of mouse cerebral cortex. *Sci Rep* 2019; 9: 5874.