

ABORDAJE DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

MARÍA ANGELES IDIAZABAL, MONTSERRAT PALAU, XAVIER BELLO

Instituto Neurocognitivo INCIA. Barcelona, España

Dirección postal: Dra. María Angeles Idiazabal. Instituto Neurocognitivo INCIA. Calle Balmes 203, 2º-2ª. 08006. Barcelona (España)

E-mail: instituto.incia@gmail.com

Resumen

Los trastornos del sueño son frecuentes en niños y afectan al desarrollo neurológico, con importante repercusión cognitiva, emocional y conductual. Existe una alta prevalencia de trastornos del sueño (TS) en los trastornos del neurodesarrollo (TND), como trastorno del espectro autista (TEA) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Los TS en población pediátrica tienen una prevalencia del 6-25%, mientras que en los niños con TND esta cifra asciende al 50-80%. En los TND se observa un incremento de las dificultades para conciliar el sueño, de los despertares nocturnos y de la somnolencia diurna. Así mismo, presentan alteraciones del ritmo circadiano y trastornos respiratorios del sueño. Como consecuencia se produce una reducción de la alerta para las actividades diarias con incremento de trastornos conductuales, problemas emocionales y dificultades académicas asociadas a disfunciones ejecutivas y de memoria. La evaluación del sueño debe formar parte sistemática en la valoración clínica de los niños con TND, con el fin de realizar un diagnóstico y un tratamiento adecuados a cada caso, permitiendo mejorar la calidad de vida del niño y de su familia.

Palabras clave: trastornos del sueño, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno del espectro autista.

Abstract

Treatment of sleep disorders in neurodevelopmental disorders

Sleep disorders are common in children and affect neurological development with important cognitive,

emotional and behavioral repercussions. There is a high prevalence of sleep disorders (SD) in neurodevelopmental disorders (NDD) such as autism spectrum disorder (ASD) and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Sleep disorders in pediatric population have a prevalence of 6-25%, while in children with NDD this number rises to 50-80%. In NDDs, higher rates of difficulties in falling asleep, nocturnal awakenings and daytime sleepiness are observed. Disturbances in the circadian rhythm as well as respiratory sleep disorders are also observed. Consequently, there is a decrease in alertness for daytime activities with increased behavioral disorders, emotional problems and academic difficulties associated with executive and memory dysfunctions. Sleep assessment has to be a systemic part in the clinical evaluation of children with NDDs, so as to give a convenient diagnosis and treatment in each case, allowing to improve the quality of life of children and their families.

Key words: sleep disorders, attention-deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder.

El sueño es un proceso complejo que va más allá de la relajación y el descanso del cuerpo. Es uno de los procesos psicofisiológicos más importantes para la función cerebral. Las alteraciones del sueño son muy prevalentes en los trastornos del neurodesarrollo (TND) y se asocian a efectos adversos para el funcionamiento cognitivo, emocional y social. Existe una estrecha y compleja asociación entre los TND y los trastornos del sueño. La relación es multidireccional, es decir las perturbaciones del sueño pueden exa-

cerbar la sintomatología o ser la causa, en combinación con factores ambientales y genéticos.

Los trastornos del sueño en los pacientes con TND, categoría en la que se incluyen el trastorno del espectro del autismo (TEA) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), están extensamente documentados en numerosos trabajos y afecta a tres cuartas partes de los niños con TND, ya sea por variaciones en la arquitectura y organización del sueño, anomalías del ritmo sueño-vigilia o por alteraciones en los patrones electroencefalográficos durante el sueño.

Los trastornos del sueño (TS) pueden ser primarios o secundarios a causas médicas como reflujo gastroesofágico, alergias alimentarias, obesidad, hipertrofia adeno-tonsilar, alteraciones craneofaciales, hipotonía, crisis epilépticas nocturnas u otras causas que pueden ser comorbilidades frecuentes en pacientes con TND.

Fisiopatología del sueño

El ciclo circadiano es sincronizado en ciclos diarios de 24 horas de sueño y vigilia. Esta sincronía se encuentra regulada por los periodos de luz y oscuridad que dan señales (que son transmitidas al sistema nervioso central (núcleo supraquiasmático en el hipotálamo) a través de fotorreceptores de la retina para la producción de melatonina por la glándula pineal.

El ritmo o "reloj" biológico de una persona puede cambiar a lo largo de la vida, pero esto ocurre en forma paulatina. El sueño para que sea reparador debe ser iniciado, mantenido y organizado de forma fisiológica, lo cual es necesario para el desarrollo sináptico y la maduración cerebral. Las consecuencias de un mal dormir en los niños se asocian a deterioro en las funciones cognitivas (atención, memoria y aprendizaje), incremento de las alteraciones conductuales y somnolencia diurna¹.

La fisiopatología de los TS en niños con TND es multifactorial, a menudo se encuentran asociados a causas comunes de problemas de sueño de la población pediátrica general, y en algunos pacientes existe una relación directa con su diagnóstico genético específico o con su fenotipo. Es importante también el reconocimiento clínico de comorbilidades como trastornos respiratorios del sueño (TRS) o síndrome de piernas inquietas (SPI).

Trastornos del sueño en TEA

Entre el 40 y el 80% de los niños y adolescentes diagnosticados con TEA presentan problemas de sueño, siendo uno de los primeros síntomas identificados por los padres en una fase temprana del desarrollo del niño. Los problemas de sueño pueden persistir en la adolescencia y tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias²⁻³.

Los principales problemas de sueño descritos en los niños con TEA son dificultad para iniciar y mantener el sueño, despertares nocturnos frecuentes y prolongados (con dificultad para volver a dormirse), así como un despertar precoz por la mañana, lo que produce una reducción de la duración total del sueño nocturno y horarios de vigilia con sueño irregular. Destaca la recurrencia de los problemas para iniciar y mantener el sueño, con la particularidad que es menos probable que disminuyan con la edad en comparación con los niños sin TEA⁴⁻⁸.

Estas alteraciones pueden ir acompañadas de otros trastornos del sueño, lo que requiere descartar la presencia de apneas del sueño o de un síndrome de piernas inquietas para asegurar un enfoque terapéutico personalizado y eficaz.

Los TS en los niños y adolescentes con TEA se asocian significativamente con la gravedad de los síntomas y el empeoramiento de la conducta durante el día (irritabilidad, falta de atención, hiperactividad)³.

Los pacientes con TEA muestran múltiples alteraciones en la arquitectura del sueño al medirla mediante estudios de polisomnografía nocturna (PSG). Entre ellas se incluyen una latencia de sueño prolongada, incremento de despertares nocturnos, reducción del tiempo de sueño total, baja eficiencia del sueño, incremento de la fase 1 del sueño no REM y disminución del sueño de ondas lentas (fases 3), disminución de la densidad de husos del sueño en la fase 2 del sueño no REM⁹, así como tendencia a una disminución de la actividad EEG delta e incremento de la actividad EEG theta en el sueño de ondas lentas¹⁰. Asimismo, se observa reducción de la cantidad de sueño REM y presencia de trastorno de conducta REM. Los niños con TEA con historia de regresión tienen alteraciones más severas y una latencia de sueño más prolongada de aquellos niños con TEA sin regresión.

Las distintas hipótesis propuestas para la desregulación del sueño en el TEA, incluyen alteraciones del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, que regula el ritmo circadiano, y alteración en la producción de neurohormonas y neurotransmisores tales como la melatonina, la serotonina y el GABA.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC y está relacionado con el sistema promotor del sueño, extendiendo proyecciones desde el hipotálamo hasta el tronco del encéfalo. El GABA inhibe las neuronas en el tronco del encéfalo, lo que facilita el sueño. Los niños con TEA muestran una alteración en las interneuronas de GABA².

La serotonina y la melatonina están implicadas en promover el sueño y en establecer un ciclo regular de vigilia/sueño. Diversos trabajos han demostrado alteraciones de los sistemas de la serotonina y la melatonina en el autismo. La melatonina es una hormona que facilita la conciliación y el mantenimiento del sueño e interviene en la sincronización endógena de los relojes biológicos internos.

Trastornos del sueño en TDAH

Las alteraciones del sueño también se observan significativamente en el 50-70% de los niños con TDAH en comparación con el 7% que se observa en niños sin TDAH. Los TS más prevalentes son resistencia a la hora de acostarse, insomnio, incremento del número de despertares, disminución de la duración del sueño, somnolencia diurna, alteraciones del ritmo circadiano, TRS y SPI¹¹. También puede haber alteraciones del sueño debidas a trastornos psiquiátricos comórbidos o a tratamientos farmacológicos para el TDAH, como retraso en el inicio del sueño y la disminución de la duración del sueño.

La presencia de TS se asocia a un incremento de la gravedad de los síntomas propios del TDAH y a una peor calidad de vida del paciente y su familia.

Desde un punto de vista subjetivo, los padres refieren problemas de iniciación del sueño y fragmentación del sueño, con varios despertares nocturnos de sus hijos. Las medidas objetivas mediante PSG, también ponen de manifiesto que los TRS y los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (MPP),

así como el SPI está fuertemente relacionado con el TDAH. La somnolencia diurna excesiva en niños con TDAH representa una consecuencia directa de estos TS. Los niños y adolescentes con TDAH presentan con frecuencia alteraciones del ritmo circadiano e insomnio de inicio del sueño. Estas alteraciones pueden deberse a un retraso del marcapasos circadiano endógeno, como lo demuestran las alteraciones observadas en el patrón nocturno de secreción de melatonina.

El estudio mediante PSG evidencia cambios significativos en la latencia de inicio del sueño, la tasa de despertares, la vigilia después del inicio del sueño, disminución del sueño REM y disminución del sueño de ondas lentas, sobre todo en niños con TDAH que presentan mayor tasa de comorbilidades o cuando presentan mayor índice de apnea-hipopnea. En este sentido, existe una fuerte relación entre los TRS y el comportamiento del TDAH. La presencia de TRS induce la alteración de la homeostasis del sueño y un sueño menos profundo.

Algunos trabajos vinculan la mayor prevalencia de SPI y MPP en niños con TDAH a una deficiencia común con la dopamina y/o la ferritina (esencial para el metabolismo de la dopamina).

Abordaje terapéutico de los trastornos del sueño en TEA y TDAH

El tratamiento de los TS en pacientes con TEA y TDAH, tiene como objetivo principal mejorar la calidad de vida del paciente y de su entorno familiar. Las estrategias terapéuticas deben ir siempre asociadas a una evaluación exhaustiva de los factores conductuales, médicos, psiquiátricos y al conocimiento particular de la etiología de cada paciente cuando esto sea posible. El tratamiento al igual que en la población pediátrica general, se basa en medidas higiénicas, tratamiento farmacológico, amigdalectomía y adenoidectomía cuando estén indicadas, así como en la adopción de pautas de modificación de conducta¹².

Medidas higiénicas

Las medidas de higiene de sueño y otras intervenciones conductuales son el tratamiento de primera línea de los TS en niños con TDAH y

TEA. El 67% de los padres de niños con TDAH informan una resolución completa, con una mejor calidad de vida del niño, mejora del funcionamiento diario y de los síntomas del TDAH 5 meses después de realizar un programa de intervención conductual en niños con TDAH¹³. Entre las medidas no farmacológicas destaca la educación parental en relación a fisiología del sueño, trastornos del sueño y manejo conductual, la regulación del ciclo circadiano por medio de intervenciones conductuales y las medidas de higiene de sueño (recomendaciones y hábitos de conducta que favorecen el inicio y el mantenimiento del sueño). Estas recomendaciones son aplicables en todos los casos de TS y han demostrado ser el tratamiento más eficaz a largo plazo¹⁴⁻¹⁵.

Intervenciones conductuales

La educación de los padres en tratamientos conductuales es el enfoque de primera línea para mejorar el insomnio en niños con TND. Las técnicas de intervención conductual tienen como objetivo corregir conductas problemáticas y promover buenos hábitos de sueño. Las rutinas positivas a la hora de acostarse y la extinción gradual han sido particularmente útiles para combatir las rabietas asociadas con la hora de acostarse y los despertares nocturnos en niños con TEA y con TDAH. Una ventaja de este modelo es la individualización del tratamiento, ya que los padres pueden elegir qué intervenciones pueden ser más eficaces para su hijo y factibles en su hogar.

Medidas farmacológicas

El tratamiento de los TS en niños con TND requiere, con frecuencia, no sólo de unas adecuadas medidas de higiene del sueño e intervenciones conductuales, sino también del uso de tratamiento farmacológico con la finalidad de minimizar el impacto de las alteraciones del sueño en el niño. El papel de la medicación en el tratamiento de los TS en estos niños es objeto de controversia. La Academia Americana de Pediatría (AAN) plantea que no hay evidencia suficiente que sustente el uso de medicamentos en niños con TS, sin embargo, su utilización es frecuente.

Debe tenerse en cuenta que el fármaco más apropiado en cada caso será aquel con el que

se consiga el mayor efecto beneficioso con un mínimo de efectos secundarios. La terapia farmacológica debería ser implementada en aquellos pacientes que no responden a terapias no farmacológicas y siempre asociadas. No existen suficientes estudios de utilización de fármacos en niños con TND. La melatonina es el único medicamento aprobado por la Agencia de Medicina Europea (EMA) para el tratamiento del insomnio pediátrico y por la AAN para el tratamiento en niños y adolescentes con TEA².

Las medidas farmacológicas se sugieren de acuerdo al diagnóstico específico y edad del niño estableciendo previamente los objetivos del tratamiento. La elección del fármaco debe ser guiada por una evaluación detallada del problema evitando la sedación residual, efectos adversos, tolerancia potencial y adicción.

El tratamiento farmacológico debe considerarse solo a corto plazo y la elección del fármaco debe de hacerse cuidadosamente en función del tipo de trastorno y de las características del paciente.

Los medicamentos se utilizan para tratar la conciliación del sueño y/o el insomnio de mantenimiento, lo que resulta en una mayor duración del sueño, a pesar de que no hay medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación en niños y adolescentes. En el Registro de la Red de Tratamiento de *Autism Speaks*, se recetaron medicamentos para el sueño al 46% de los niños de 4 a 10 años a los que se les practicó una prueba del sueño. La melatonina fue el fármaco más utilizado, seguido de los agonistas alfa como la clonidina. Siempre que sea posible, debería escogerse un medicamento que trate el TS y al mismo tiempo mejore la enfermedad coexistente, con dosis bajas al inicio y aumentadas gradualmente mientras se vigilan los efectos secundarios¹⁶.

Melatonina

La melatonina es producida principalmente por la glándula pineal durante la noche. Su secreción nocturna es consecuencia de la actividad de un reloj circadiano localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La luz es un potente inhibidor de su síntesis, por lo cual puede ser total o parcialmente inhibida frente a la exposición lumínica durante la noche.

La melatonina es la hormona encargada de regular el reloj biológico, actúa a nivel de los receptores MTNR1A y MTNR1B los cuales se encuentran involucrados en múltiples funciones que incluyen la inducción del sueño, regulación del ciclo circadiano y función inmunitaria¹⁷.

En el año 2015 la Sociedad Europea de Neurología Pediátrica estableció en forma consensuada el uso de melatonina como tratamiento en la reducción de la latencia de inicio de sueño en el insomnio y para mejorar el síndrome de retraso de la fase de sueño. La melatonina ha demostrado ser efectiva en la disminución de la latencia de sueño, reducción de los despertares y en mejorar la eficiencia de sueño.

No existen efectos adversos significativos por el uso de melatonina y su uso no afectaría la arquitectura de sueño. Las reacciones adversas descritas son cefalea, somnolencia, palpitaciones y dolor abdominal. En forma esporádica se describen artralgias, mareos, náuseas, disnea, exantema, depresión, pesadillas, enuresis y sonambulismo¹⁸⁻²¹.

La melatonina está disponible como melatonina de acción corta y de liberación sostenida. A pesar de la falta de directrices, se recomienda melatonina de liberación sostenida para niños con dificultad para mantener el sueño y melatonina de acción corta para niños con dificultad para iniciar el sueño.

Como inductor de sueño en pacientes con insomnio de conciliación se recomienda la utilización de dosis entre 1-5mg 30 minutos antes de la hora de acostarse, se propone iniciar dosis de

1-3mg en lactantes y preescolares, y 2,5-5mg en niños mayores, y gradualmente ajustar la dosis según respuesta. Para el tratamiento del síndrome de retraso de la fase de sueño la dosis de inicio varía entre 0,5-6mg administradas 6-8 horas antes de la hora de sueño deseado^{22,23}.

Conclusión

Los TS son un problema crónico y altamente prevalente en niños con TND y se asocian a efectos adversos para el funcionamiento cognitivo, emocional y social, con consecuencias importantes en la calidad de vida del paciente y de su entorno familiar. El diagnóstico precoz y el tratamiento multimodal deben ser parte de la evaluación clínica, realizando un diagnóstico diferencial de causas médicas y/o factores agravantes.

El manejo terapéutico debe ir en relación al diagnóstico etiológico específico cuando esto es posible, incluyendo siempre medidas no farmacológicas previas (higiene de sueño e intervenciones conductuales) o asociadas al manejo farmacológico. La evidencia farmacológica continúa siendo escasa pese a lo cual su utilización es común en la práctica clínica siendo la melatonina el fármaco más frecuentemente utilizado y recomendado. Resulta fundamental contar con mejores estudios y evidencia que nos permitan ampliar las estrategias farmacológicas dada la gravedad y prevalencia de los trastornos del sueño en esta población.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Alvarez C. Alteraciones del sueño en trastornos del neurodesarrollo. *Rev Med Clin* 2022; 33: 490-501.
2. Johnson KP, Zarrinigar P. Autism Spectrum Disorder and Sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2021; 30: 195-208.
3. Schröder CM, Broquère MA, Claustrat B, et al. Approches thérapeutiques des troubles du sommeil et des rythmes chez l'enfant avec TSA [Therapeutic approaches for sleep and rhythms disorders in children with ASD]. *Encephale* 2022; 48: 294-303.
4. Hoshino K, Nagao Y, Kimura K, et al. Circadian rhythm at age 3-4 months is associated with risk of autism spectrum disorder. *J Jpn Pediatr Soc* 2020; 124: 824-6.
5. Goldman SE, Surdyka K, Cuevas R, et al. Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol* 2009; 34: 560-73.
6. Miano S, Bruni O, Elia M, et al. Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Med* 2007; 9: 64-70.
7. Bruni O, Ferri R, Vittori E, et al. Sleep architecture and NREM alterations in children and adolescents with Asperger syndrome. *Sleep* 2007; 30: 1577-85.
8. Chez MG, Buchanan T, Aimonovitch M, et al. Fre-

- quency of EEG abnormalities in age-matched siblings of autistic children with abnormal sleep EEG patterns. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 159-62.
9. Limoges E, Mottron L, Bolduc C, et al. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 2005; 128: 1049-61.
 10. Tani P, Lindberg N, Nieminen-Von Wendt T, et al. Sleep in young adults with Asperger syndrome. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 147-52.
 11. Al Lihabi A. A literature review of sleep problems and neurodevelopmental disorders. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1122344.
 12. Idiazabal Alecha MA, Aliagas-Martinez S. Sueño en los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S13-S16.
 13. Scarpelli S, Gorgoni M, D'Atri A, et al. Advances in understanding the relationship between sleep and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Clin Med* 2019; 8 (10): 1737.
 14. Liang X, Qiu H, Li SX. Objectively measured sleep continuity in children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2023; 328:115447.
 15. Hiscock H, Sciberras E, Mensah F, et al. Impact of a behavioral sleep intervention on symptoms and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder, and parental mental health: randomized controlled trial. *BMJ* 2015; 350. doi: 10.1136/bmj.h68.
 16. Hollway JA, Aman MG. Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 939-62.
 17. Ogundele MO, Yemula C. Management of sleep disorders among children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A practical guide for clinicians. *World J Clin Pediatr* 2022; 11: 239-52.
 18. Ayyash HF, Preece P, Morton R, et al. Melatonin for sleep disturbance in children with neurodevelopmental disorders: prospective observational naturalistic study. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 711-7.
 19. Schwichtenberg AJ, Malow BA. Melatonin Treatment in Children with Developmental Disabilities. *Sleep Med Clin* 2015; 10: 181-7.
 20. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2018; 103: 1155-62.
 21. Parker A, Beresford B, Dawson V, et al. Oral melatonin for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: systematic review and meta-analyses. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 880-90.
 22. Grigg-Damberger M, Ralls M. Treatment strategies for complex behavioral insomnia in children with neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 616-25.
 23. Parvataneni T, Srinivas S, Shah K, Patel RS. Perspective on Melatonin Use for Sleep Problems in Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Cureus* 2020; 12 (5): e8335.