

## Trastornos del sueño en autismo

P. Ballester<sup>1,3</sup>, E. Martínez E<sup>1,3</sup>, M.J. Martínez MJ<sup>2</sup>, A. Javaloyes<sup>3</sup>, A. Pérez<sup>4</sup>, L. Hernández<sup>5</sup>, A.M. Peiró<sup>1,3</sup>.

(1) *Observatorio Ocupacional, Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), Elche, España; [puraballesternavarro@gmail.com](mailto:puraballesternavarro@gmail.com)*

(2) *Laboratorio de Cronobiología. Universidad de Murcia. Campus Mare Nostrum. IUIE. IMIB-Arrixaca.*

(3) *Grupo Neurofarmacología Aplicada al dolor y a la diversidad funcional (NED), Departamento de Salud-Hospital General, ISABIAL, España.*

(4) *Departamento de Estudios Económicos y Financieros, UMH, Elche, España.*

(5) *Unidad de Sueño, Servicio de Neumología, Departamento de Salud-Hospital General, ISABIAL, España.*

### INTRODUCCIÓN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un grupo heterogéneo de “desórdenes del neurodesarrollo” según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5). Los últimos datos de prevalencia indican la presencia casos de 15 TEA por cada 1000 niños. Las causas siguen siendo desconocidas, a pesar de décadas de investigación, no obstante, se conoce una gran implicación genética. Este abanico de diagnósticos está caracterizado por la presencia de una alteración cualitativa de ciertos dominios nucleares: comunicación verbal y no verbal, interacciones sociales y presencia de intereses restrictivos, repetitivos y estereotipados. Del mismo modo, la severidad de los síntomas presenta una amplia variabilidad. Entre ellos destaca la elevada prevalencia de las alteraciones del ritmo circadiano (RC) del sueño, presente hasta en un 80% de los casos [1-3]. Muy elevada comparada con su prevalencia la población general, entre 9% - 50%. La mayoría son: dificultad para iniciar el sueño (mayor latencia de sueño) (43%), despertares nocturnos frecuentes (20-56%), intranquilidad durante el sueño (43%), somnolencia diurna (31%), menor tiempo de sueño, adelanto de fase de sueño o una menor eficiencia del sueño. Además, su presencia, agrava de modo significativo los problemas de comportamiento presentes en al población TEA. Actualmente se puede monitorizar de forma no vigilada y ambulatoria, mediante Monitorización Circadiana Ambulatoria, sin necesidad de ingreso para un estudio polisomnográfico [4,5], una técnica que, siendo la de referencia, requiere un elevado grado de colaboración de los sujetos, complicado en el caso del TEA. El dispositivo de MCA empleado en el estudio mide además de los RC internos del sujeto (temperatura periférica, actividad, posición, TAP y sueño) el RC de luz al que se ve expuesto. La luz es el principal sincronizador ambiental externo al que nos vemos expuesto e incide y ayuda a sincronizar los RC internos del sujeto. El objetivo del presente estudio es caracterizar los RC en TEA mediante una Monitorización Circadiana Ambulatoria (MCA).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, controlado con grupo control, multicéntrico, de registro de RC mediante MCA en centros de educación especial de la Comunidad Valenciana.

Se monitorizaron un total de 41 adultos con TEA y a 51 controles sanos, a través del registro continuo de MCA (24h/día) durante una semana.

La MCA cuantificó 6 ritmos circadianos relacionados con el sueño/vigilia como son: (i) Temperatura periférica (TP) de la piel con el sensor ThermoChron®, programado cada 10 min en la muñeca; (ii) actividad Motora (AM) y posición corporal (P) con el sensor (Hobo®) cada 30 segundos como cambios de los ejes X, Y y Z y lecturas de posición estática y posición calculada como el ángulo entre el eje X del actígrafo y un plano horizontal; (iv) Exposición a la Luz (L) con un fotodiodo colocado en el sensor de la muñeca; (v) se calculó la variable integrada TAP (temperatura, actividad, posición) y (vi) ritmo de sueño (S) considerándose existente cuando TP se eleva en un grado, el sujeto permanecía con baja AM, P toma un plano horizontal y L alcanza valores bajos. De cada uno de estos 6 RC se calcularon una serie de indicadores no paramétricos del ritmo: (i): estabilidad interdiaria (IS) para estudiar la similitud de los ritmos; (ii): fragmentación (IV) para ver los cambios del ritmo; (iii): amplitud relativa (RA) para el diferencial de los valores máximos y mínimos del ritmos; (iv): índice de función circadiana (CFI) como medida que engloba las tres anteriores; (v): indicadores de las 5 y 10 h de valores máximos (M5, M10) y mínimos (L5, L10) de cada ritmo y las horas a las que se producen los mismos. El estudio fue aprobado por el CEIC del HGUA y el análisis estadístico se realizó con el software R 3.2.3.

## RESULTADOS

Los sujetos TEA (edad  $33 \pm 6$  años, 78% hombres, el IMC de  $25,8 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) fueron incluidos en este estudio presentaron una mediana (P25, P75) de comorbilidades era 3 (1-4), siendo la epilepsia (38%) la más prevalente. La mediana (P25, P75) de diferentes prescripciones fue de 4 (2-5) recibiendo en un elevado porcentaje de casos antipsicóticos atípicos (69%), antiepilépticos (57%) y ansiolíticos (39%). Los controles (edad  $33 \pm 5$  años, 41% varones, índice de masa corporal  $23,18 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) no presentaron ninguna alteración clínica, ni analítica.

En el grupo TEA se observó un adelanto significativo, en la todos los RC, frente a controles: (i) temperatura periférica (TP) menor IV en TEA y adelanto significativo en M5 y L10; (ii) actividad motora (AM) adelanto significativo en L5; (iii) posición (P), menor VM10 en TEA y adelanto significativo en L5; (iv) exposición a la luz (L) menor IV, mayor RA y CFI y adelanto significativo en las horas de M10 y L5; (v) TAP menor VM10 en TEA y adelanto significativo de L5; (vi) sueño (S) mayor IV en TEA, adelanto significativo en M5 y mayor VL10 en TEA.

		IS	IV	RA	M5	VM5	L10	VL10	CFI
TP	TEA	0.38±0.05	<b>0.10±0.01</b>	0.59±0.30	<b>2:15±0:25</b>	34.40±0.18	<b>15:23 ±0:31</b>	32.32±0.99	0.46±0.02
	CONTROL	0.38±0.02	<b>0.21±0.01</b>	0.29±0.02	<b>4:00±0:17</b>	34.70±0.72	<b>18:03±0:32</b>	32.66±0.90	0.44±0.01
	P-valor	0.8102	<b>0.0000</b>	0.7854	<b>0.0019</b>	0.3059	<b>0.0014</b>	0.1870	0.2511
		IS	IV	RA	M10	VM10	L5	VL5	CFI
AM	TEA	0.26±0.01	1.04±0.02	0.71±0.03	16:07±0:43	28.90±1.87	<b>2:44±0:20</b>	5.12±0.72	0.48±0.01
	CONTROL	0.25±0.02	1.04±0.02	0.71±0.02	15:56±0:30	31.56±1.09	<b>3:54±0:11</b>	5.97±0.55	0.48±0.01
	P-valor	0.1943	0.9666	0.4794	0.8016	0.0550	<b>0.0009</b>	0.1160	0.4566
P	TEA	0.39±0.03	0.41±0.06	0.48±0.03	15:12±00:12	<b>46.24±2.45</b>	<b>3:02±0:27</b>	19.86±3.57	0.55±0.03
	CONTROL	0.41±0.02	0.42±0.02	0.51±0.02	15:56±00:17	<b>51.52±0.88</b>	<b>4:20±0:09</b>	16.92±0.77	0.57±0.01
	P-valor	0.6298	0.0682	0.4773	0.0539	<b>0.0128</b>	<b>0.0188</b>	0.3336	0.9643
L	TEA	0.52±0.02	<b>0.15±0.01</b>	<b>0.99±0.00</b>	<b>13:49±0:07</b>	1.66±0.11	<b>2:34±0:19</b>	<b>0.01±0.01</b>	<b>0.81±0.01</b>
	CONTROL	0.45±0.02	<b>0.29±0.02</b>	<b>0.93±0.02</b>	<b>15:26±0:19</b>	1.55±0.09	<b>4:04±0:18</b>	<b>0.14±0.06</b>	<b>0.74±0.01</b>
	P-valor	0.0566	<b>0.0000</b>	<b>0.0060</b>	<b>0.0000</b>	0.4175	<b>0.0002</b>	<b>0.0008</b>	<b>0.0006</b>
TAP	TEA	0.47±0.03	0.44±0.24	0.56±0.13	15:16±0:16	<b>0.54±0.10</b>	<b>2:56±0:18</b>	0.16±0.06	0.60±0.11
	CONTROL	0.49±0.16	0.36±0.13	0.56±0.13	15:52±0:17	<b>0.63±0.06</b>	<b>4:13±0:09</b>	0.18±0.06	0.63±0.10
	P-valor	0.8949	0.3409	0.7741	0.1138	<b>0.0004</b>	<b>0.0004</b>	0.1716	0.5628
		IS	IV	RA	M5	VM5	L10	VL10	CFI
S	TEA	0.57±0.03	<b>0.35±0.02</b>	0.87±0.02	<b>1:57±0:53</b>	0.75±0.04	14:25±0:19	<b>0.07±0.01</b>	0.75±0.02
	CONTROL	0.59±0.02	<b>0.28±0.02</b>	0.89±0.02	<b>3:47±0:16</b>	0.80±0.02	14:55±0:21	<b>0.05±0.01</b>	0.78±0.01
	P-valor	0.8160	<b>0.0109</b>	0.0733	<b>0.0003</b>	0.4290	0.6150	<b>0.0466</b>	0.1282

Tabla 1: Indicadores del ritmo circadiano TP, AM, P, L, TAP, S medidos mediante MCA, expresados como (media±DS) primera fila aparecen los valores obtenidos en el grupo de pacientes con TEA, en la segunda fila los del grupo control y en tercera fila los p-valores resaltando en negra, los valores significativos p<0.05.

### DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Los RC muestran diferencias significativas en la población TEA, con un marcado adelanto de fase en todos los RC relacionados con el sueño analizados. Esto podría suponer un envejecimiento acelerado del reloj circadiano. Con la excepción del adelanto de fase, la

alteración del RC de sueño descrita en el TEA no puede explicarse por una exposición inadecuada a la luz, principal sincronizador ambiental del RC del sueño, esto da lugar al estudio de otras causas no relacionadas con los sincronizadores ambientales como causantes de las alteraciones del RC sueño ya descritas en esta población. En TEA se apreció además una menor variación de la TP así como unos valores más bajos a lo largo de todo el día, esto dio lugar al planteamiento de futuros subanálisis en función de otras variables clínicas. Además, los valores de AM y P indican el sedentarismo de la población con TEA y por el contrario el patrón de exposición a la luz, determinado mediante los valores de IS, RA, CFI, VM10 y VL5, indican que la exposición a la luz durante el día (VM10) y la oscuridad nocturna (VL5) fue significativamente mejor en los TEA que en los controles.

## Referencias

- [1]Cortesi, F., Giannotti, F., Ivanenko, A., & Johnson, K. (2010). Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med*, 11(7), 659-664. doi:10.1016/j.sleep.2010.01.010
- [2]Schwichtenberg, A. J., Young, G. S., Hutman, T., Iosif, A. M., Sigman, M., Rogers, S. J., & Ozonoff, S. (2013). Behavior and sleep problems in children with a family history of autism. *Autism Res*, 6(3), 169-176. doi:10.1002/aur.1278
- [3]Tani, P., Lindberg, N., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., Virkkala, J., Appelberg, B., & Porkka-Heiskanen, T. (2004). Sleep in young adults with Asperger syndrome. *Neuropsychobiology*, 50(2), 147-152. doi:10.1159/000079106
- [4]Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2011). Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiol Int*, 28(7), 617-629. doi:10.3109/07420528.2011.593278
- [5]Sarabia, J. A., Rol, M. A., Mendiola, P., & Madrid, J. A. (2008). Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav*, 95(4), 570-580. doi:10.1016/j.physbeh.2008.08.005