



REVISIÓN

Alteraciones del sueño en trastornos del neurodesarrollo

Sleep problems in children with developmental disorders

Carolina Álvarez ^a✉

^a Departamento de Neurología Infantil, Centro de Sueño, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 10 04 2022
Aceptado: 26 07 2022

Key words:

Sleep Disorders;
Neurodevelopmental Disorders; Insomnia;
Sleep Onset Latency;
Total Sleep Time;
Non Pharmacological Measures; Melatonin.

Palabras clave:

Trastornos del Sueño; Trastornos del Neurodesarrollo; Insomnio; Latencia de Inicio de Sueño; Tiempo Total de Sueño; Medidas No Farmacológicas; Melatonina.

RESUMEN

Los trastornos del sueño son altamente prevalentes en la población pediátrica con trastornos del neurodesarrollo, con consecuencias relevantes en el paciente y su familia. En esta revisión se describirán las alteraciones del sueño más frecuentes presentes en las etiologías prevalentes de trastornos del neurodesarrollo y como enfrentarlas del punto de vista diagnóstico y terapéutico de acuerdo a la evidencia actual.

ABSTRACT

Sleep disorders are highly prevalent in the pediatric population with neurodevelopmental disorders, with important consequences for the patient and their family. This review describes the most frequent sleep disorders present in prevalent etiologies of neurodevelopmental disorders and how to deal with them from a diagnostic and therapeutic point of view according to current evidence.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: calvarezd@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.07.006>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Los trastornos del neurodesarrollo engloban las patologías más frecuentes en neurología infantil, afectando aproximadamente al 1-2% de la población general y asociándose a trastornos del sueño en hasta el 90% de los pacientes en edad pediátrica¹⁻⁴.

Los problemas del sueño asociados más frecuentes son dificultades en el inicio del sueño, mantenimiento, despertares durante la noche y apneas durante el sueño. Frecuentemente tienen etiología multifactorial, suelen ser crónicos y tienen consecuencias negativas en el paciente y/o en el entorno familiar, tanto en su evolución como en su calidad de vida. Por lo anterior, los trastornos del sueño debiesen ocupar un lugar preferente en la etapa diagnóstica y terapéutica de los pacientes con trastornos del neurodesarrollo.

Los trastornos del sueño (TS) pueden ser primarios (Tabla 1) o secundarios a causas médicas como reflujo gastroesofágico, alergias alimentarias, obesidad, hipertrofia adenotonsilar, alteraciones craneo faciales, hipotonía, crisis epilépticas nocturnas u otras causas que pueden ser comorbilidades frecuentes en pacientes con trastornos del neurodesarrollo.

Tabla 1. Clasificación de los trastornos del sueño¹

Insomnio
Alteraciones del sueño relacionados con problemas de la ventilación
Hipersomnolencia de origen central
- narcolepsia con o sin cataplexia
- síndrome de Kleine-Levin
- hipersomnolencia
Alteraciones del ciclo circadiano
- trastorno de inicio sueño de fase tardía
- trastorno de fase adelantada
- trastorno del reloj biológico 24 horas
Parasomnias
No REM
- terrores nocturnos
- sonambulismo
- despertares confusionales
- enuresis
- bruxismo
- movimientos rítmicos del sueño
REM
- pesadillas
- trastorno conductual de sueño REM
Alteraciones del sueño asociadas a desórdenes del movimiento
- Síndrome de piernas inquietas y trastorno de movimientos periódicos de piernas.
Otras alteraciones del sueño

El objetivo de este artículo es describir las alteraciones del sueño más frecuentemente asociadas a trastornos del neurodesarrollo (TND), su asociación etiológica específica y como aproximarnos del punto de vista terapéutico.

FISIOLOGÍA 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 (luz inhibitorias y oscuridad estimuladoras) 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 en 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 diurna. A esto se suma además compromiso en el entorno familiar con aumento del nivel de stress, afectación de las relaciones maritales y disrupción también del sueño en los hermanos⁵⁻⁸.

ENFRENTAMIENTO CLÍNICO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

Los TS tienen efectos comprobados de deterioro en cognición y conducta que se hacen aún más evidentes en pacientes con TND, pudiendo ser específicos para condiciones genéticas determinadas y requerir, por lo tanto, una aproximación e intervención clínica específica.

Las alteraciones del sueño son reportados en el 6-25% de la edad pediátrica, pero esta cifra asciende entre el 50-95% de los niños con trastornos del neurodesarrollo¹⁻⁴. Los TS pueden ser similares a los vistos en la población pediátrica general, siendo los más prevalentes el insomnio de inicio (dificultad para iniciar el sueño), los despertares nocturnos y la disminución del tiempo total de sueño (TTS)^{9,10}.

La fisiopatología de los TS en niños con TND es multifactorial, en algunos pacientes existe una relación directa con su diagnóstico genético específico o con su fenotipo y se encuentran a menudo asociados a causas comunes de problemas del sueño de la población pediátrica general. Por otro lado, el reconocimiento clínico de comorbilidades también pudiese ser más difícil en paciente con TND por sus dificultades de comunicación e incluso agravados por comorbilidades comunes asociadas como dificultades en

la integración sensorial, alteraciones psiquiátricas, epilepsia y discapacidad cognitiva¹¹.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de TS en pacientes con trastornos del neurodesarrollo debe incluir el previo descarte de causas médicas como, por ejemplo, reflujo gastroesofágico, la deficiencia de hierro y el uso de fármacos agravantes, los cuales pueden ser causa primaria, comorbilidad asociada o precipitantes de alteraciones del sueño en estos pacientes.

Las crisis epilépticas nocturnas pueden ser diagnóstico diferencial de parasomnias, despertares confusionales, microdespertares e incluso ser parte del diagnóstico diferencial en síndromes de regresión del desarrollo como es el caso del síndrome de espiga onda continua durante el sueño. Dentro de los TS es fundamental el diagnóstico dirigido de síndromes de apneas-hipopneas del sueño, movimientos periódicos de las extremidades o alteraciones del ritmo circadiano, así como identificar causas genéticas que puedan predisponer a estos niños a alteraciones del sueño específicas.

En algunos casos, videos caseros pueden ayudar a complementar la anamnesis clínica, sin embargo, la polisomnografía constituye el *gold standard* para el diagnóstico de TS, dado que realiza una evaluación funcional (ver Tabla 2) que complementa parámetros de función cerebral (electroencefalograma, EEG), respiratorios, signos vitales y de movimiento que permiten evaluar la arquitectura del sueño, descartar alteraciones respiratorias, movimientos anormales de extremidades y eventos paroxísticos epilépticos o no epilépticos entre otras causas. Su desventaja es su alto costo y las dificultades técnicas asociadas a realizar este tipo de exámenes en pacientes con TND.

A continuación se describen las etiologías de TND que se asocian con mayor frecuencia a trastornos del sueño.

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Bajo la denominación de trastornos del espectro autista (TEA) se engloban variadas patologías con un fenotipo conductual común, pero cuya etiología es diversa.

Aproximadamente el 90% de los pacientes con TEA son de causa "idiopática", con alta probabilidad de origen genético, sugerido por la alta tasa de recurrencia, 15-20 veces mayor que la población general, de autismo en hermanos¹², mientras el 10% restante son sindrómicos como parte de un amplio espectro de síndromes genéticos definidos. Todos tienen en común características clínicas que incluyen déficits cualitativos de la interacción social y comunicación, patrones restringidos y estereotipados de la conducta, las actividades y los intereses.

El diagnóstico progresivo de prevalencia de los trastornos por espectro autista ha crecido exponencialmente en los últimos años, entre 0,4/1000 hasta cifras de 22/1000 basados en la proliferación de test aplicados a la población infantil, en particular en países occidentales¹³.

En esta revisión se incluyen los TS como parte del TEA inicialmente como un enfrentamiento global, a pesar de implicar etiologías diversas y posteriormente se describen síndromes genéticos específicos asociados a autismo y que con mayor frecuencia presentan trastornos del sueño.

Los niños con TEA tienen una alta tasa de alteraciones del sueño con un rango estimado entre el 50-80%^{14,15}.

Tabla 2. Principales datos y variables que se obtienen durante la polisomnografía (PSG)

Tiempo total del sueño, tiempo de despertar, tiempo total de registro

Eficiencia del sueño (tiempo de sueño total/tiempo total de registro)

Latencia para el inicio del sueño (tiempo que tarda el individuo en quedarse dormido), latencia para el sueño REM y otras etapas del sueño

Duración (en minutos) y proporción del tiempo total de sueño y de las etapas del sueño

Frecuencia de apneas e hipopneas por hora de sueño (índice de apnea-hipopnea)

Valores de saturación y eventos de desaturación de la oxihemoglobina

Número total e índice de los movimientos periódicos de las extremidades inferiores por hora de sueño

Número total e índice de microdespertares por hora de sueño y su relación con los eventos respiratorios o movimientos de las extremidades inferiores

Frecuencia y ritmo cardíaco

El registro simultáneo de EEG y video durante la PSG permite identificar y relacionar conductas anormales durante las distintas etapas del sueño y relacionarlas con parasomnias, eventos paroxísticos o crisis epilépticas.

La distribución, duración y proporción de las distintas etapas puede ser representada mediante un gráfico denominado hipnograma.

Abreviaturas: REM: *Rapid Eye Movements*; EEG: electroencefalograma; PSG: polisomnografía.

La mayoría de las publicaciones muestran que los TS en pacientes con TEA no se encuentran relacionados con el nivel de discapacidad cognitiva, si no más bien con el nivel de alteración del trastorno de conducta y/o comunicación asociado.

Los problemas de sueño más frecuentemente descritos son dificultades en la conciliación, frecuentes y prolongados despertares nocturnos y TTS reducido. El insomnio ha sido descrito 10 veces más frecuentemente en niños con TEA y es un síntoma que tiende a persistir hasta la adolescencia¹⁶⁻¹⁸. Menos frecuente, pero igual de relevante, dado que se asocian a fragmentación del sueño, son los desórdenes rítmicos del movimiento como rocking y movimientos periódicos de extremidades.

Los TS pueden evidenciarse precozmente (periodo de lactante) en pacientes con espectro autista e incluso cuando aún no se ha planteado o confirmado el diagnóstico de TEA¹⁶.

Los niños con TEA tienen diferencias objetivables en la evolución cronológica y estructural del sueño:

1. Cronología: durante los primeros 30 meses no hay diferencia en el tiempo total de sueño con respecto a controles sanos. La diferencia es máxima a los 6 años (43 minutos menos) y se mantiene a los 11 años (20 minutos menos). La tendencia a un TTS menor se correlaciona con mayores dificultades en la comunicación social desde los 42 a los 140 meses¹⁹.

2. Estructura: las principales diferencias radican en una latencia de sueño prolongada, TTS reducido, despertar precoz, menor eficacia del sueño y un mayor número de despertares nocturnos (13% a los 30 meses frente al 5% en niños con desarrollo estándar).

Las causas que se atribuyen a TS en pacientes con TEA son multifactoriales y se barajan distintas hipótesis:

1-Factores intrínsecos

Alteración en el neurotransmisor serotonina, precursor de la melatonina, que se encuentra elevado en el 25% de los niños, por alteraciones en su receptor o eliminación. El nivel mayor de serotonina estaría relacionada con aumento de despertares durante la noche. Niveles alterados de serotonina en plaquetas es uno de los hallazgos más consistentes en pacientes con autismo.

Se han reportado además alteraciones en el metabolismo de la melatonina como bajo nivel de la enzima *acetylserotonin-O-methyltransferase* (ASMT), la cual es responsable de la síntesis de melatonina, con el consecuente descenso de melatonina plasmática²⁰⁻²² y anomalías genéticas en genes implicados en el reloj circadiano y la elaboración y secreción de la melatonina que mantienen los mecanismos fisiológicos normales del sueño. La alteración de estos genes asociados al control del reloj biológico (*hPER1*, *hPER2*, *hPER3*) podrían afectar no sólo la fisiología del sueño si no también el control de la comunicación social humana²³.

Otro factor involucrado serían los trastornos del procesamiento sensorial relacionados con umbrales bajos que pueden facilitar una hiperreactividad sensorial. Los niños con TEA pueden reaccionar de forma exagerada a los estímulos condicionando dificultades para la conciliación.

2-Factores médicos

La epilepsia se encuentra presente en aproximadamente un 30% de los niños con autismo, ya sea como un epifenómeno de la etiología de base subyacente o siendo parte de su origen, como es el caso de encefalopatías epilépticas de inicio en el lactante o preescolar que afectan precozmente las redes de conectividad asociadas a la comunicación o a la conducta social. Las crisis epilépticas son frecuentemente nocturnas, sin embargo, el diagnóstico clínico de epilepsia es a menudo difícil dado que manifestaciones clínicas de autismo pueden simular crisis epilépticas, como por ejemplo detención de la actividad, mirada fija, ausencia de reactividad al estímulo, movimientos estereotipados, retraso o regresiones del lenguaje o del desarrollo psicomotor y por supuesto alteraciones del sueño como despertares frecuentes o parasomnias. Esto se suma al alto porcentaje de alteraciones electroencefalográficas epileptiformes interictales presentes en el 46% de los pacientes con TEA, que obligan a un diagnóstico diferencial acusoso, tomando frecuentemente en consideración la necesidad de estudios electrofisiológicos prolongados para realizar un diagnóstico diferencial certero²⁴.

Niveles bajos de hierro, asociados a trastornos alimentarios o alimentación selectiva, pueden asociarse a movimientos periódicos de extremidades²⁵.

Otras comorbilidades médicas frecuentes en pacientes con TEA que pueden también interferir el sueño son los desórdenes gastrointestinales (reflujo gastro-esofágico, constipación, alergias alimentarias), alteraciones odontológicas, como infecciones y bruxismo, que pueden fácilmente ser subdiagnosticadas dada las dificultades sensoriales, de atención y cuidado de salud dental¹² y comorbilidades psiquiátricas como depresión, ansiedad, trastornos obsesivos y disregulación emocional, factores que pueden inducir o empeorar los TS.

Otro aspecto a considerar es la frecuente utilización de medicamentos antiepilépticos como lamotrigina o barbitúricos, medicamentos psicotrópicos como metilfenidato, neurolépticos e inhibidores de la recaptación de serotonina, dado que todos ellos también pueden alterar el sueño como parte de sus efectos adversos²⁶.

3- Factores conductuales

Altamente prevalentes en toda la población pediátrica, conducen a una deficiente higiene de sueño y manejo cognitivo conductual.

Estudios de polisomnografía (PSG) en niños con TEA muestran²⁷:

- 1-Baja eficiencia de sueño y latencia de sueño prolongada.
- 2-Disminución de la etapa 1 y 3 de sueño No REM (*Rapid Eye Movement*).
- 3-Disminución del porcentaje de sueño REM.
- 4- Disminución del TTS.

El enfrentamiento terapéutico de los TS en niños con TEA incluye terapias no farmacológicas (Tabla 3)²⁸, a las cuales se recomienda adicionar terapia farmacológica con suplementación con melatonina, dada la evidencia de bajo niveles endógenos de melatonina en un grupo de estos pacientes²⁹. La melatonina administrada en forma exógena es probablemente efectiva³⁰ en mejorar la calidad de sueño en pacientes con TEA, disminuyendo la latencia de sueño y aumentando la eficiencia y el tiempo total de sueño³¹. La administración de melatonina es parte de las recomendaciones de la Academia Americana de Neurología (AAN) en el manejo del insomnio en niños y adolescentes con TEA.

SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS (SSM)

El síndrome de Smith-Magenis (SSM) es un síndrome genético poco común y con compromiso multisistémico causado por mutación en el gen *RAI1* (haploinsuficiencia del gen *RAI1*), localizado en el cromosoma 17p11.2, el cual es regulador del ciclo circadiano.

Se presenta en 1:25 mil recién nacidos (RN) y se encuentra caracterizado por retraso del desarrollo psicomotor, grados variables de discapacidad intelectual, estatura baja, voz ronca, obesidad, escoliosis, dismorfias faciales características (hipoplasia medio facial, labios en forma de arco de cupido), neuropatía periférica y alteraciones conductuales típicas como autolesiones por baja sensibilidad al dolor, estereotipias motoras, conductas maladaptativas, oposicionismo desafiante y sd. de déficit atencional³².

Pacientes con SSM presentan severas alteraciones del sueño, que pueden variar dependiendo del genotipo específico (mutación o delección). La gran mayoría de los pacientes presenta un ciclo circadiano invertido³³ por secreción de melatonina con *peaks* durante el día y caída de los niveles durante la noche. Esto se traduce en dificultades para conciliar el sueño, sueño fragmentado y reducido, frecuentes y prolongados despertares nocturnos y despertar matinal precoz, sumado a apneas obstructivas y enuresis. Durante el día exhiben somnolencia excesiva, ataques de sueño al final del día y persistencia de siestas a cualquier edad.

El sueño fragmentado y reducido se observa a partir de los 6 meses de edad. Este patrón persiste hasta los 6-8 años en los que típicamente duermen 1-2 horas menos que sus pares y tienen uno a tres despertares por noche; durando cada despertar al menos media hora. Los trastornos del sueño se extienden hasta la edad adulta³⁴⁻³⁶.

Los pacientes con SSM presentan además frecuentes comorbilidades como otitis media recurrente, escoliosis y obesidad que pueden incrementar los TS.

PSG en pacientes con SSM:

- Baja eficiencia de sueño.
- Tiempo total de sueño reducido en un 57%.
- Aumento de la vigilia intrasueño.
- Despertares prolongados en el 75% de los casos.
- Marcada reducción de estadio 3 de sueño No REM.
- REM reducido en el 43-50% de los pacientes con incremento de despertares y presencia de actividad muscular tónica en la electromiografía (EMG).

Tabla 3. Terapias no farmacológicas recomendadas²⁸

Medidas de higiene de sueño

- Limitar y reducir el número de siestas durante del día, estableciéndolas acordes a edad cronológica

- Limitar el uso de pantallas, evitar tener pantallas en el dormitorio y eliminarlas entre 1-2 horas previas a la hora de sueño deseado.

- Limitar la ingesta de bebidas estimulantes

- Actividad física durante el día

- Promover hábitos que favorezcan la conciliación durante la noche evitando en lo posible estímulos táctiles y visuales como por ejemplo evitar juegos estimulantes, activación cognitiva, luces brillantes y sonidos fuertes, guardar juguetes, para preparar al niño para el sueño.

- Favorecer la conciliación disminuyendo estímulo lumínico al acostarse e iluminando la pieza al despertar durante la mañana.

- Propiciar una temperatura ambiental para dormir adecuada entre 19-22°C.

Intervenciones conductuales

- Hábitos y rutinas regulares, se recomienda el uso de imágenes en pasos que faciliten la comprensión y seguimiento de rutinas de sueño.

- Terapias de extinción gradual para eliminar asociaciones complejas e inadecuadas para la conciliación y extinguir asociaciones inapropiadas que potencien los despertares nocturnos.

- Posibilitar en caso necesario el uso de objetos transicionales que ayuden a calmarse y sentirse seguro.

Las estrategias de tratamiento incluyen medidas de higiene, terapia conductual y farmacológica.

La terapia farmacológica es frecuentemente requerida, pese a que no existen estudios clínicos controlados que la avalen y se basa en la administración nocturna de melatonina exógena u otros agonistas de los receptores de melatonina MT1 o MT2 como tasimelton o ramelton³⁷, para reemplazar el *peak* normal de hormona endógena, asociado a administración de bloqueadores beta agonistas (acebutolol) durante el día para suprimir la liberación de melatonina. Estas terapias han mostrado en algunos pacientes mejoría de los problemas de sueño y de los trastornos de conducta³⁸⁻⁴⁰.

SÍNDROME DE RETT (SR)

El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo asociado en más del 95% de los casos a mutación *de novo* del gen *MECP2* (*methyl-CpG binding protein 2*) ubicado en el cromosoma Xq28. Afecta principalmente a mujeres con una prevalencia de 1:10.000 a 20.000. Es la segunda causa genética más frecuente de discapacidad intelectual en mujeres después del síndrome de Down y se encuentra caracterizada por discapacidad cognitiva severa, rasgos autistas, hipotonía, desaceleración del crecimiento craneano, alteraciones del patrón respiratorio en estado de vigilia (apneas alternadas con hiperventilación) y apraxia motora. La epilepsia se presenta en el 50 a 90% de los pacientes con SR. Este síndrome se encuentra asociado a comorbilidades que incluyen menor crecimiento, problemas gastrointestinales, osteopenia, escoliosis y disfunción autonómica.

Las alteraciones de sueño más frecuentes descritas son patrón irregular de sueño vigilia con dificultad para conciliar, despertares precoces y siestas excesivas a los que se suman eventos paroxísticos nocturnos de risa, llanto inconsolable o gritos, terrores nocturnos, somniloquia, bruxismo y crisis epilépticas⁴¹.

Un estudio realizado con más de 300 casos de SR con un seguimiento de 12 años, mostró una prevalencia de más del 80% de TS, con una disminución después de los 18 años. El problema más frecuente observado fueron eventos de risa nocturna (60-88%), seguido por eventos de gritos incontrolables (40%)⁴².

Las alteraciones autonómicas observadas en el SR son diversas e involucran alteraciones de la circulación periférica, gastrointestinales y vesicales que suelen persistir en la adolescencia y la adultez, a lo que se suma el desarrollo o progreso de disfunciones autonómicas potencialmente severas como las alteraciones del patrón respiratorio y trastornos del ritmo (QT prolongado) que pueden además limitar el uso de terapias farmacológicas⁴³.

En estudios de PSG en pacientes con SR los hallazgos más prevalentes son⁴⁴:

- Baja eficiencia de sueño.
- Latencia de inicio de sueño aumentada.
- Tiempo total de sueño reducido.
- Vigilia aumentada durante el sueño.
- Disminución de sueño REM.
- Escasa representación de grafoelementos fisiológicos de sueño.

El enfrentamiento terapéutico de los TS en pacientes con SR ha mostrado resultados heterogéneos con carencia de evidencia que sustente un tratamiento específico, por lo que se recomienda utilizar el manejo general de los TS asociados a pacientes con TND; el diagnóstico diferencial adecuado de comorbilidades frecuentemente asociadas, especialmente epilepsia y el manejo sintomático de acuerdo a la sintomatología predominante.

SÍNDROME DE DOWN (SD)

Los pacientes con síndrome de Down son afectados por diversos TS predominando las apneas obstructivas durante el sueño (SAOS) que afectan entre el 40-80% de los pacientes, secundario a características anatómicas y generales del SD: anomalías craneofaciales y de vía aérea superior, macroglosia, nasofaringe estrecha, laringo o traqueo malasia, hipertrofia adenotonsilar e hipotonía generalizada. Son más frecuentes en infantes y preescolares, mejorando con el crecimiento y mejoría del tono muscular en la edad escolar. La recurrencia de las apneas obstructivas a menudo ocurren en la adolescencia asociadas a obesidad⁴⁵.

Para el tratamiento de SAOS, la adenotonsilectomía constituye el tratamiento de primera línea en niños, pero su éxito es de alrededor de un 50% con frecuente SAOS residual postquirúrgico. Por lo mismo, se recomienda controlar con PSG posterior a cualquier tratamiento implementado para tratar SAOS como también la utilización de terapia con CPAP (*continuous positive airway pressure*) nocturno para pacientes con SAOS residual⁴⁶. Se suman apneas centrales cuyo origen hipotético es disfunción a nivel de tronco cerebral, corroborado por la presencia de apneas centrales en pacientes sin alteraciones anatómicas visibles ni causas obstructivas evidentes⁴⁷.

Otros TS asociados son sueño fragmentado, somnolencia diurna y aumento de movimientos periódicos de extremidades⁴⁷.

Los estudios polisomnográficos dan cuenta de:

- Apneas obstructivas y centrales durante el sueño.
- Vigilia aumentada durante el sueño.
- Aumento de movimientos periódicos de extremidades.
- Disminución de grafoelementos fisiológicos de sueño.

La Academia Americana de Pediatría recomienda evaluar con PSG a todos los pacientes con SD a los 4 años de vida o a cualquier

edad pediátrica con síntomas clínicos asociados a SAOS como respiración ruidosa, ronquido, posiciones atípicas al dormir, despertares nocturnos frecuentes, somnolencia diurna, apneas y problemas conductuales⁴⁸.

SÍNDROME DE ANGELMAN (SA)

El síndrome de Angelman es una enfermedad genética causada por ausencia o pérdida de la función del alelo de herencia materna en el cromosoma 15q11-q13 asociado al gen *UBE3A*, se presenta en 1:12.000 a 20.000 individuos y corresponde al 6% de los niños con discapacidad cognitiva severa y epilepsia.

El SA es caracterizado por retraso global del desarrollo psicomotor, trastorno de lenguaje y discapacidad cognitiva severa, ataxia de la marcha, temblor de extremidades, fenotipo conductual peculiar con risa frecuente, aparente temperamento feliz, estereotipias manuales, movimientos descritos como de marioneta (*puppet-like movements*) y epilepsia. Presentan además un fenotipo físico característico con microcefalia, pigmentación menor de piel, pelo y ojos, tendencia a la protrusión lingual e hiperactividad. Los pacientes con SA presentan frecuentemente TS asociados a insomnio con latencia de sueño aumentada, vigilia aumentada durante el sueño, frecuentes despertares nocturnos y tiempo total de sueño reducido. Presentan además parasomnias (sonambulismo, terrores nocturnos), ronquido, bruxismo, movimientos periódicos de extremidades y crisis epilépticas. Durante el día los pacientes manifiestan además frecuente somnolencia⁴⁹.

La PSG se caracteriza por⁵⁰:

- Baja eficacia de sueño.
- Disminución de sueño REM.
- Aumento movimientos periódicos de extremidades.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI (SPW)

El síndrome de Prader-Willi es una enfermedad genética que afecta entre 1 en 10.000-25.000 recién nacidos vivos, ligado a delección en el alelo paterno del cromosoma 15q11-q13 en el 70-75% de los pacientes, a disomía uniparental maternal en el 20-25% o a una metilación anormal del centro de imprinting del cromosoma 15 en el 1-2% de los casos.

Los síntomas iniciales del SPW son dificultades de alimentación e hipotonía desde el periodo neonatal seguido de retraso del desarrollo psicomotor, hiperfagia, hipogonadismo, obesidad y dificultades conductuales.

La disfunción hipotalámica ha sido implicada en gran parte de la manifestaciones clínicas de este síndrome, como la hiperfagia, dificultades en la termorregulación, alteraciones endocrinas múltiples y trastornos del sueño.

Los problemas del sueño se asocian predominantemente a apneas centrales y obstructivas, hipoventilación e hipersomnia en ausencia o no de eventos respiratorios durante el sueño y menos frecuentemente a síntomas compatibles con narcolepsia. La hipoventilación central es altamente prevalente en menores de 2 años asociado a la inmadurez del tronco cerebral y disfunción hipotalámica, en edades posteriores el riesgo de hipoventilación se encuentra principalmente asociado a obesidad y escoliosis.

La obesidad, hipotonía y alteraciones estructurales (vía aérea estrecha, hipertrofia adenotonsilar) pueden ser responsables de las dificultades de ventilación durante el sueño y contribuir a la somnolencia excesiva diurna, sin embargo, la somnolencia persiste aún en pacientes tratados de SAOS y después de la pérdida de peso, por lo cual el impacto de la disfunción hipotalámica primaria juega un rol relevante.

La excesiva somnolencia diurna aumenta la frecuencia de siestas reduciendo la actividades de la vida diaria con el consecuente impacto en la calidad de vida de los niños y sus familias.

La prevalencia de SAOS suele aumentar con la edad y desarrollo de obesidad^{51,52}.

La terapia con hormona de crecimiento (GH) utilizada en los pacientes con SPW ha demostrado resultados positivos en las funciones cognitivas, masa muscular y composición corporal junto con aumento de etapas profundas de sueño No REM, pero puede producir efectos negativos atribuibles a la terapia como hipertrofia adenotonsilar con consecuente SAOS. En pacientes con SPW y tratamiento con GH es por ende recomendable la realización de una PSG previo a su instauración y un seguimiento anual con PSG asociada a evaluación adenotonsilar. La adenotonsilectomía ha sido efectiva en reducir SAOS en niños, pero su persistencia en grados más leves post cirugía es frecuente. La terapia con GH se encuentra contraindicada en pacientes con obesidad severa y con trastornos respiratorios severos⁵³.

Las estrategias terapéuticas en pacientes con SPW se encuentran asociadas a manejo de las apneas obstructivas con indicación de adenotonsilectomía en primera línea y manejo de la obesidad, apneas centrales e hipoventilación central con registro de saturometría nocturna evaluando necesidad de uso de BIPAP (ventilación a presión positiva), tratamiento de la hipersomnolencia con modafinilo, dado trabajos que demuestran buenos resultados en pacientes niños y adultos, junto con control del tratamiento con GH con PSG⁵⁴.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO

El tratamiento de los TS debiese tener como objetivo principal el 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 es posible.

El tratamiento de los TS en pacientes con TND al igual que en la población pediátrica general debe ser iniciado o complementado con medidas no farmacológicas, implementadas de acuerdo a una anamnesis clínica personalizada, tomando en cuenta el contexto familiar y la colaboración de los padres⁵⁵.

Medidas no farmacológicas (Tabla 3)

Objetivos:

1. Educación parental en relación a fisiología del sueño, trastornos del sueño y manejo conductual.
2. Regulación del ciclo circadiano por medio de intervenciones conductuales.
3. Establecer medidas de higiene de sueño.

Las medidas o terapia no farmacológica incluyen intervenciones multimodales con una respuesta parcial de aproximadamente un 25% de los pacientes con TND²⁸.

Medidas farmacológicas

La terapia farmacológica debiese ser implementada en aquellos pacientes que no responden a terapias no farmacológicas y siempre asociadas^{56,57}.

No existen suficientes estudios de utilización de fármacos en niños con TND. La Academia Americana de Pediatría plantea que no hay evidencia suficiente que sustente el uso de medicamentos en niños con trastornos del sueño, sin embargo su utilización es frecuente. La melatonina es el único medicamento aprobado por la Agencia de Medicina Europea (EMA) para el tratamiento del insomnio pediátrico⁵⁸ y por la AAN para el tratamiento en niños y adolescentes con TEA.

Las medidas farmacológicas se sugieren de acuerdo al diagnóstico específico y edad del niño estableciendo previamente junto con los padres los objetivos del tratamiento. Los objetivos inmediatos debiesen apuntar a mejorar y no eliminar radicalmente el problema del sueño. La elección del fármaco debe ser guiada por una evaluación detallada del problema (dificultad de inicio, despertares nocturnos, etc.) junto con considerar como reto el mejorar la arquitectura del sueño evitando la sedación residual, efectos adversos, tolerancia potencial y adicción.

1-Melatonina

La melatonina, o N-acetil-5-metoxi-triptamina, es una indol-amina 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, especialmente de espectro blanco o azulado.

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 inmunitaria. Existe evidencia de pérdida de eficacia del uso de melatonina en algunos pacientes, probablemente por alteración del metabolismo con disminución de la actividad enzimática (CYP1A2), esto conduce a un aumento de los niveles de melatonina durante el día con la consiguiente pérdida del ritmo circadiano¹¹.

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. Sin embargo, es importante considerar que los estudios en población pediátrica que evalúan la eficacia del uso de melatonina son limitados dado que incluyen estudios con cohortes reducidas, carencia de precisión en la medición de las diferentes variables del sueño, variabilidad en la utilización de dosis, grupos placebo y seguimiento a largo plazo⁵⁹. Revisiones sistemáticas sugieren que la melatonina ha demostrado ser efectiva en la disminución de la latencia de inicio de sueño, pero no en la reducción de los despertares nocturnos^{11,60,61}. No existen efectos adversos significativos por el uso de melatonina y su uso no afectaría la arquitectura de sueño⁵⁹. 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 sonambulismo⁶².

Como inductor de sueño en pacientes con insomnio de conciliación se recomienda la utilización de dosis entre 1-5 mg 30 minutos antes de la hora de sueño deseado, se propone iniciar dosis de 1-3 mg en lactantes y preescolares, y 2,5-5 mg 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 0,5-6 mg administradas 6-8 horas antes de la hora de sueño deseado¹⁹.

2- Agonista de receptores de melatonina

Ramelteon y tasimelteon son agonistas sintéticos de los receptores de melatonina con alta afinidad a MT1 y MT2. Ramelteon se encuentra aprobado por la FDA para uso en adultos, con algunos estudios en niños con trastornos del neurodesarrollo que muestran eficacia en el tratamiento de insomnio, mejorando la latencia de inicio de sueño y despertares nocturnos. Las dosis sugeridas son de 4-8 mg y los efectos adversos descritos son somnolencia, mareos, náuseas, cefalea e insomnio.

Tasimelteon ha demostrado eficacia en mejorar el sueño nocturno y la somnolencia diurna, actualmente se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de los problemas de sueño en SSM y en trastornos del reloj biológico de 24 horas, a dosis pediátricas de 12-20 mg con efectos adversos escasos, sin embargo, es necesario mayores estudios para definir mejor dosis pediátricas, efectividad y efectos adversos a largo plazo^{11,63}.

3-Hidroxizina

La hidroxizina es un antihistamínico que actúan como agonista inverso de los receptores de histamina, bloqueando en forma secundaria los receptores H1 de la histamina. Es utilizada en insomnio primario a dosis de 0,5-1 mg/kg/día para disminuir la latencia de sueño y los despertares nocturnos. No existen estudios controlados randomizados en niños y los resultados publicados en diferentes reportes han sido dispares.

Su utilización es segura, sin embargo, se describe rápida tolerancia y respuesta paradójica en algunos paciente pediátricos¹¹. Los efectos adversos más frecuentemente descritos son somnolencia diurna, síntomas gastrointestinales (vómitos, constipación), respuesta paradójica y efectos anticolinérgicos⁵⁷.

4- Clonidina

Es un alfa 2 agonista adrenérgico que actúa inhibiendo la liberación de noradrenalina, cruza la barrera hematoencefálica y actúa a nivel hipotalámico induciendo disminución de la presión arterial. Su uso ha sido aprobado por la FDA en hipertensión arterial y se han descrito también propiedades analgésicas, sedantes y ansiolíticas. Dado su eficacia en el control de la impulsividad e hiperactividad sumado a sus efectos sedantes es utilizada como tratamiento en pacientes con síndrome de déficit atencional también para reducir la latencia de sueño, pero la evidencia en estudio controlados aún es escasa⁶⁴.

Las dosis usualmente utilizadas van desde 0,05-0,2 mg administradas al acostarse. Los efectos adversos reportados incluyen sequedad bucal, constipación y depresión, su uso en pacientes con cardiopatía debiese ser monitorizado⁶⁵.

5-Gabapentina

Precursor del neurotransmisor GABA (ácido gamma aminobutírico), se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de las crisis epilépticas focales y dolor neuropático.

En adultos ha demostrado efectividad en el insomnio primario, aumentando la eficiencia de sueño y sueño No REM en etapas profundas.

También ha reportado eficacia en series de casos en el tratamiento de insomnio refractario en niños con TND y movimientos periódicos de piernas. Las dosis propuestas de inicio promedio para el tratamiento de insomnio son de 5 mg/kg (rango 3-7,5 mg/kg)

administrados 30-45 minutos previo la hora de dormir, titulando hasta un dosis máxima de 15 mg/kg (6-15 mg/kg)¹¹. Los efectos adversos más frecuentemente descritos incluyen somnolencia diurna, mareos y aumento de peso.

6- Antagonistas de la orexina

La orexina es un neuropéptido que juega un rol relevante en la promoción de la vigilia a nivel del sistema reticular activante, representando un modulador crítico en la homeostasis del ciclo sueño-vigilia. Los antagonistas, como el suvorexant y almorexant, actúan a distintos niveles bloqueando la unión de la orexina a sus receptores. Se han reportado efectos en la disminución de la latencia de sueño y el tiempo de vigilia durante el sueño, sin embargo, no existen estudios disponibles de su uso en niños con TND⁶⁶.

Las dosis recomendadas de suvorexant son de 10 mg con un máximo de 20 mg, con pocas interacciones farmacológicas. Se describen efectos adversos como cefalea y síntomas de narcolepsia⁶⁷.

7- Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas actúan a nivel de los receptores GABA potenciando el efecto del neurotransmisor GABA por medio de una modulación alostérica del receptor, lo que permite una mayor entrada del ion cloro a las neuronas favoreciendo la hiperpolarización del potencial de membrana por lo cual la neurona se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores (menos excitable) y se produce un estado de inhibición neuronal. Uno de sus efectos es la promoción del sueño a través de la inhibición de vías monoaminérgicas del despertar y por medio de proyecciones gabaérgicas inhibitorias a nivel del hipotálamo y centros de la vigilia a nivel del tronco cerebral.

Las benzodiazepinas no se encuentran recomendadas en niños y si son utilizadas solo debiese realizarse en forma transitoria para el tratamiento de insomnio, bruxismo y desórdenes rítmicos de movimiento, sin embargo, es necesario contar con mayor cantidad de estudios en población pediátrica que avalen su efectividad y seguridad⁶⁸.

Se recomienda la utilización de clonazepam a dosis de 0,25-0,5 mg. Los efectos adversos incluyen sedación, alteraciones en la memoria a corto plazo, potencial tolerancia y adicción⁶⁷.

8-Hierro

El hierro es un cofactor de la tirosina hidroxilasa, enzima responsable de catalizar la conversión del aminoácido tirosina a dopamina. La anemia ferropriva en lactantes se ha asociado a movimientos periódicos de piernas durante el sueño, aumento del número de despertares nocturnos y acortamiento del tiempo total de sueño. Tomando en cuenta la alta prevalencia de deficiencia de hierro

en niños, la medición de la cinética de hierro es recomendada. En pacientes con TS se sugiere aporte de hierro, a dosis de 2-6 mg/kg/día, si los niveles de ferritina son menores a 50 ng/ml dado reporte de efectos positivos en disminuir la fragmentación del sueño^{11,69}. Los efectos adversos más frecuentemente asociados son náuseas y constipación.

9-Vitamina D

La vitamina D se encuentra asociada al metabolismo de la serotonina regulando su síntesis a nivel central a partir de triptofano por medio de la enzima triptófano hidroxilasa⁷⁰. El descenso crónico de niveles de vitamina D (menor a 20 ng/ml) se asocia en adultos a menor TTS y somnolencia. Se recomienda medir niveles de vitamina en pacientes con TND y suplementarla en caso de niveles bajos. La suplementación de vitamina D podría mejorar la eficiencia y calidad de sueño.

La administración crónica debe ser monitorizada para evitar los efectos adversos de su sobredosificación como hipercalcemia, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, alteraciones del ritmo cardíaco y nefrocalcinosis¹¹.

CONCLUSIÓN

Los trastornos del sueño son un problema crónico y altamente prevalente en niños con trastornos del neurodesarrollo, con consecuencias importantes en la calidad de vida del paciente y entorno familiar. Su pronto diagnóstico y enfrentamiento multimodal debe ser parte de la evaluación clínica, abocándose a los trastornos de sueño preponderantes y al 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 o asociadas al manejo farmacológico. Dependiendo de la etiología el tratamiento debe incluir también terapias específicas como el manejo de apneas obstructivas en síndrome de Down y síndrome de Prader-Willi, diagnóstico diferencial de epilepsia y eventos paroxísticos en síndrome de Rett y Angelman y tratamiento del ciclo circadiano invertido en síndrome de Smith-Magenis.

La evidencia farmacológica continua siendo escasa pese a lo cual su utilización es común en la práctica clínica y por eso se mencionan algunos de ellos, 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.

Declaración de conflicto de interés

La autora declara no presentar conflicto de interés en relación al presente artículo.

Aspectos éticos

Este artículo no utiliza ni describe información de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmad SF, Buckley AW, Glaze DG. *Neurology of Sleep. Neurol Clin.* 2021;39(3):867-882. doi: 10.1016/j.ncl.2021.04.007
- Touchette E, Petit D, Séguin JR, Boivin M, Tremblay RE, Montplaisir JY. Associations between sleep duration patterns and behavioral/cognitive functioning at school entry. *Sleep.* 2007;30(9):1213-1219. doi: 10.1093/sleep/30.9.1213.
- Jan JE, Owens JA, Weiss MD, Johnson KP, Wasdell MB, Freeman RD, et al. Sleep hygiene for children with neurodevelopmental disabilities. *Pediatrics.* 2008;122(6):1343-1350.
- Mindell JA, Emslie G, Blumer J, Genel M, Glaze D, Ivanenko A, et al. Pharmacologic management of insomnia in children and adolescents: consensus statement. *Pediatrics.* 2006;117(6):e1223-e1232. doi: 10.1542/peds.2005-1693.
- van de Wouw E, Evenhuis HM, Echteld MA. Prevalence, associated factors and treatment of sleep problems in adults with intellectual disability: a systematic review. *Res Dev Disabil.* 2012 Jul-Aug;33(4):1310-32. doi: 10.1016/j.ridd.2012.03.003.
- Goldman SE, Bichell TJ, Surdyka K, Malow BA. Sleep in children and adolescents with Angelman syndrome: association with parent sleep and stress. *J Intellect Disabil Res.* 2012;56(6):600-608. doi: 10.1111/j.1365-2788.2011.01499.x.
- Bonuck K, Grant R. *Sleep problems and early developmental delay: implications for early intervention programs. Intellect Dev Disabil.* 2012;50(1):41-52. doi: 10.1352/1934-9556-50.1.41.
- Joyce A, Hill CM, Karmiloff-Smith A, Dimitriou D. A Cross-Syndrome Comparison of Sleep-Dependent Learning on a Cognitive Procedural Task. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2019;124(4):339-353. doi: 10.1352/1944-7558-124.4.339.
- Owens J. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. *Prim Care.* 2008;35(3):533-546, vii. doi: 10.1016/j.pop.2008.06.003.
- van der Heijden KB, Stoffelsen RJ, Popma A, Swaab H. Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27(1):99-111. doi: 10.1007/s00787-017-1025-8.
- Bruni O, Angriman M, Melegari MG, Ferri R. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(18):2257-2271. doi: 10.1080/14656566.2019.1674283.
- Celia T, Freysteinson WW, Frye RE. Concurrent Medical Conditions in Autism Spectrum Disorders. *Pediatr Nurs.* 2016;42(5):230-234.
- Persico AM, Ricciardello A, Cucinotta F. The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2019;165:391-414. doi: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00024-1.

14. Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *J Sleep Res.* 2008;17(2):197-206. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00650.x. Erratum in: *J Sleep Res.* 2012;21(2):231.
15. Mayes SD, Calhoun SL. Variables related to sleep problems in children with autism. *Res Autism Spectr Disord.* 2009;3:931-941. doi:10.1016/j.rasd.2009.04.002
16. Sivertsen B, Posserud MB, Gillberg C, Lundervold AJ, Hysing M. Sleep problems in children with autism spectrum problems: a longitudinal population-based study. *Autism.* 2012;16(2):139-150. doi: 10.1177/1362361311404255.
17. Angriman M, Caravale B, Novelli L, Ferri R, Bruni O. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. *Neuropediatrics.* 2015;46(3):199-210. doi: 10.1055/s-0035-1550151.
18. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med.* 2010;11(7):659-664. doi: 10.1016/j.sleep.2010.01.010.
19. Pin Arboledas G. El sueño del niño con trastornos del neurodesarrollo [The sleep in children with neurodevelopmental disorders]. *Medicina (B Aires).* 2019;79(Suppl 1):44-50. Spanish.
20. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsäter H, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry.* 2008;13(1):90-98. doi: 10.1038/sj.mp.4002016.
21. Connors SL, Matteson KJ, Sega GA, Lozzio CB, Carroll RC, Zimmerman AW. Plasma serotonin in autism. *Pediatr Neurol.* 2006;35(3):182-186. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.02.010.
22. Gooley JJ, Chamberlain K, Smith KA, Khalsa SB, Rajaratnam SM, Van Reen E, et al. Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E463-E472. doi: 10.1210/jc.2010-2098.
23. Mulas F, Rojas M, Gandía M. Sueño en los Trastornos del Neurodesarrollo, Déficit de atención e hiperactividad y en el espectro autista. *Medicina (Buenos Aires)* 2019;79(Supl. III):33-36.
24. Deonna T, Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 2:79-82. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00697.x.
25. Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, Senthilselvan A, Harford MM, Smith RW, et al. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr Neurol.* 2007;36(3):152-158. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.11.004.
26. Liguori C, Toledo M, Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: A literature review. *Sleep Med Rev.* 2021;60:101559. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101559.
27. Malow BA, Marzec ML, McGrew SG, Wang L, Henderson LM, Stone WL. Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep.* 2006;29(12):1563-1571. doi: 10.1093/sleep/29.12.1563.
28. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res.* 2008;44(1):57-64. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00528.x.
29. Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, Armstrong MJ, Batra A, Bridgemohan C, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2020;94(9):392-404. doi: 10.1212/WNL.00000000000009033.
30. Wu ZY, Huang SD, Zou JJ, Wang QX, Naveed M, Bao HN, et al. Autism spectrum disorder (ASD): Disturbance of the melatonin system and its implications. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110496. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110496.
31. Smith AC, Magenis RE, Elsea SH. Overview of Smith-Magenis syndrome. *J Assoc Genet Technol.* 2005;31(4):163-167.
32. Woodford EC, McLay L, France KG, Blampied NM, Gibbs R, Swan CE, et al. Endogenous melatonin and sleep in individuals with Rare Genetic Neurodevelopmental Disorders (RGND): A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2021;57:101433. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101433.
33. De Leersnyder H. Smith-Magenis syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:295-6. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00034-8.
34. Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet.* 1998 Mar 28;81(2):186-191.
35. Gropman AL, Duncan WC, Smith AC. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol.* 2006;34(5):337-350. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.018.
36. Rinaldi B, Villa R, Sironi A, Garavelli L, Finelli P, Bedeschi MF. Smith-Magenis Syndrome-Clinical Review, Biological Background and Related Disorders. *Genes (Basel).* 2022;13(2):335. doi: 10.3390/genes13020335.
37. Carpizo R, Martínez A, Mediavilla D, González M, Abad A, Sánchez-Barceló EJ. Smith-Magenis syndrome: a case report of improved sleep after treatment with beta1-adrenergic antagonists and melatonin. *J Pediatr.* 2006;149(3):409-411. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.055.
38. De Leersnyder H, de Blois MC, Bresson JL, Sidi D, Claustrat B, Munnich A. Inversion du rythme circadien de la mélatonine dans le syndrome de Smith-Magenis [Inversion of the circadian melatonin rhythm in Smith-Magenis syndrome]. *Rev Neurol (Paris).* 2003;159(11 Suppl):6S21-6S26. French.
39. Kaplan KA, Elsea SH, Potocki L. Management of Sleep Disturbances Associated with Smith-Magenis Syndrome. *CNS Drugs.* 2020;34(7):723-730. doi: 10.1007/s40263-020-00733-5.
40. Young D, Nagarajan L, de Klerk N, Jacoby P, Ellaway C, Leonard H. Sleep problems in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2007;29(10):609-616. doi: 10.1016/j.braindev.2007.04.001.
41. Wong K, Leonard H, Jacoby P, Ellaway C, Downs J. The trajectories of sleep disturbances in Rett syndrome. *J Sleep Res.* 2015;24(2):223-233. doi: 10.1111/jsr.12240.
42. Pini G, Bigoni S, Congiu L, Romanelli AM, Scusa MF, Di Marco P, et al. Rett syndrome: a wide clinical and autonomic picture. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):132. doi: 10.1186/s13023-016-0499-7.
43. Marcus CL, Carroll JL, McColley SA, Loughlin GM, Curtis S, Pyzik P, et al. Polysomnographic characteristics of patients with Rett syndrome. *J Pediatr.* 1994;125(2):218-224. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70196-2.
44. Hoffmire CA, Magyar CI, Connolly HV, Fernandez ID, van Wijngaarden E. High prevalence of sleep disorders and associated comorbidities in a community sample of children with Down syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(4):411-419. doi: 10.5664/jcsm.3618.
45. Gastelum E, Cummins M, Singh A, Montoya M, Urbano GL, Tablizo MA. Treatment Considerations for Obstructive Sleep Apnea in Pediatric Down Syndrome. *Children (Basel).* 2021;8(11):1074. doi: 10.3390/children8111074.
46. Greydanus DE. Intellectual disability: Sleep disorders. *J Altern Med Res.* 2015; 7:287-304.
47. Knollman PD, Heubi CH, Wiley S, Smith DF, Shott SR, Ishman SL, et al. Demographic and Clinical Characteristics Associated With Adherence to Guideline-Based Polysomnography in Children With Down Syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;164(4):877-883. doi: 10.1177/0194599820954837.
48. Didden R, Korzilius H, Smits MG, Curfs LM. Sleep problems in individuals with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004;109(4):275-284. doi: 10.1352/0895-8017(2004)109:275:SPIIWS.2.0.CO;2.
49. Miano S, Bruni O, Elia M, Musumeci SA, Verrillo E, Ferri R. Sleep breathing and periodic leg movement pattern in Angelman Syndrome: a polysomnographic study. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(11):2685-2692. doi: 10.1016/j.clinph.2005.08.005.

50. Williams K, Scheimann A, Sutton V, Hayslett E, Glaze DG. Sleepiness and sleep disordered breathing in Prader-Willi syndrome: relationship to genotype, growth hormone therapy, and body composition. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(2):111-118.
51. Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R. Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(6):568-573. doi: 10.1097/MCP.0b013e32833ef547.
52. Berini J, Spica Rusotto V, Castelnuovo P, Di Candia S, Gargantini L, Grugni G, et al.; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):E1516-E1523. doi: 10.1210/jc.2013-1831.
53. Cataldi M, Arnaldi D, Tucci V, De Carli F, Patti G, Napoli F, et al. Sleep disorders in Prader-Willi syndrome, evidence from animal models and humans. *Sleep Med Rev.* 2021;57:101432. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101432.
54. Honaker SM, Meltzer LJ. Bedtime problems and night wakings in young children: an update of the evidence. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(4):333-339. doi: 10.1016/j.prv.2014.04.011.
55. Beresford B, McDaid C, Parker A, Scantlebury A, Spiers G, Fairhurst C, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2018;22(60):1-296. doi: 10.3310/hta22600.
56. Strategies to Improve Sleep in Children with Autism Spectrum Disorders. Autism Speaks Autism Treatment Network. Disponible en: <https://nhfv.org/library/strategies-to-improve-sleep-in-children-with-autism-spectrum-disorders/>
57. Esposito D, Belli A, Ferri R, Bruni O. Sleeping without Prescription: Management of Sleep Disorders in Children with Autism with Non-Pharmacological Interventions and Over-the-Counter Treatments. *Brain Sci.* 2020;10(7):441. doi: 10.3390/brainsci10070441.
58. Grigg-Damberger M, Ralls F. Treatment strategies for complex behavioral insomnia in children with neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(6):616-625. doi: 10.1097/MCP.0b013e328365ab89.
59. Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, Thompson C, Rogerson JM, Falkmer T. Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis. *Pharmacotherapy.* 2017;37(5):555-578. doi: 10.1002/phar.1920.
60. Rana M, Kothare S, DeBassio W. The Assessment and Treatment of Sleep Abnormalities in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Review. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021;30(1):25-35.
61. Appleton RE, Gringras P. Melatonin: helping to MEND impaired sleep. *Arch Dis Child.* 2013;98(3):216-217. doi: 10.1136/archdischild-2012-303606.
62. Spruyt K, Braam W, Smits M, Curfs LM. Sleep Complaints and the 24-h Melatonin Level in Individuals with Smith-Magenis Syndrome: Assessment for Effective Intervention. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(11):928-935. doi: 10.1111/cns.12653.
63. Polymeropoulos CM, Brooks J, Czeisler EL, Fisher MA, Gibson MM, Kite K, et al. Tasimelteon safely and effectively improves sleep in Smith-Magenis syndrome: a double-blind randomized trial followed by an open-label extension. *Genet Med.* 2021;23(12):2426-2432. doi: 10.1038/s41436-021-01282-y.
64. Nguyen M, Tharani S, Rahmani M, Shapiro M. A review of the use of clonidine as a sleep aid in the child and adolescent population. *Clin Pediatr (Phila).* 2014;53(3):211-216. doi: 10.1177/0009922813502123.
65. Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Wozniak JR. Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic chart review of 62 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(5):599-605. doi: 10.1097/00004583-199605000-00014.
66. Chow M, Cao M. The hypocretin/orexin system in sleep disorders: preclinical insights and clinical progress. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:81-86. doi: 10.2147/NSS.S76711.
67. Owens JA. Update in pediatric sleep medicine. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(6):425-430. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834ba901.
68. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the Treatment of Sleep Disorders: An Overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001;3(3):118-125. doi: 10.4088/pcc.v03n0303.
69. Bruni O, Angriman M, Calisti F, Comandini A, Esposito G, Cortese S, et al. Practitioner Review: Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018;59(5):489-508. doi: 10.1111/jcpp.12812.
70. Kaneko I, Sabir MS, Dussik CM, Whitfield GK, Karys A, Hsieh JC, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. *FASEB J.* 2015;29(9):4023-4035. doi: 10.1096/fj.14-269811.