



Hospital Universitario  
Ramón y Cajal

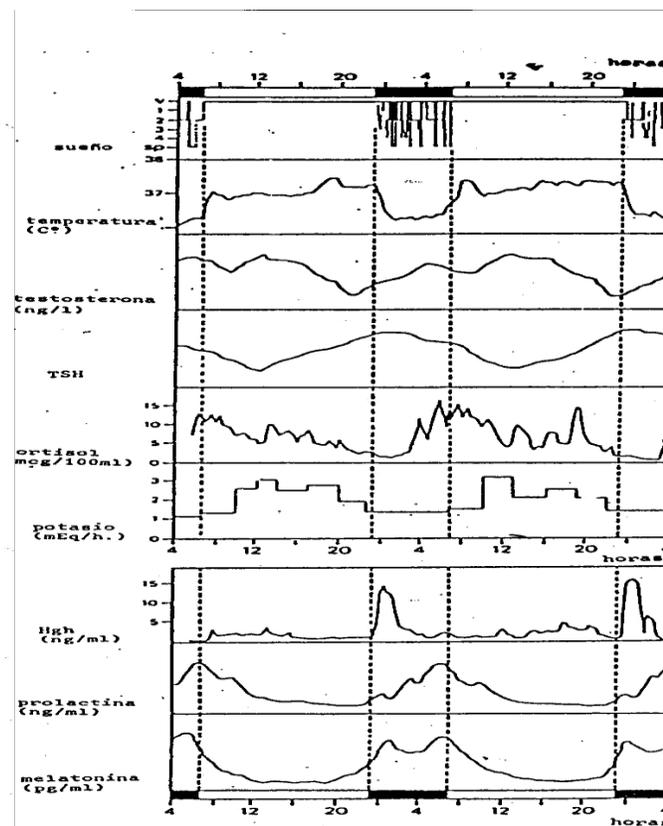
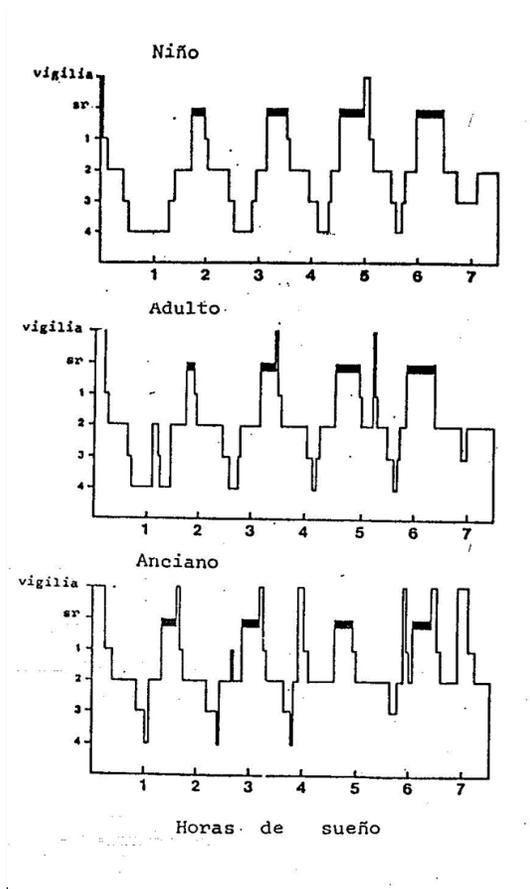
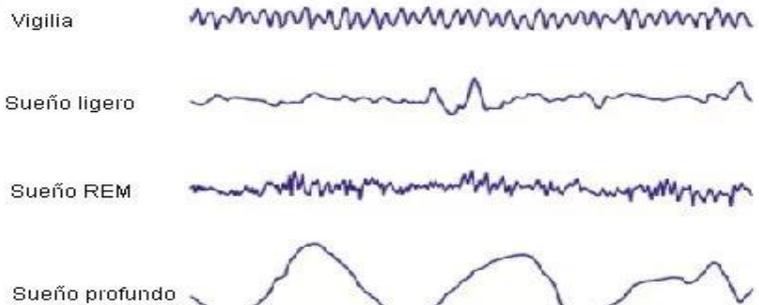
 Comunidad de Madrid

## ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN LA INFANCIA (XVII)

Alteraciones neurofisiológicas durante el sueño en los  
trastornos del neurodesarrollo

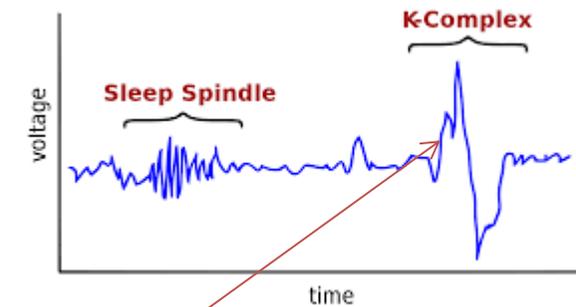
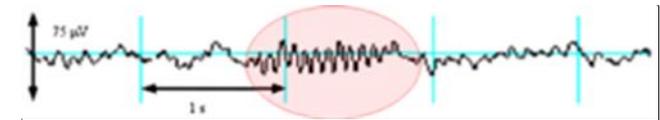
Dr. José-Ramón Valdizán Usón  
HLA Clínica Montpellier  
Zaragoza

# Estudio del sueño - Polisomnograma



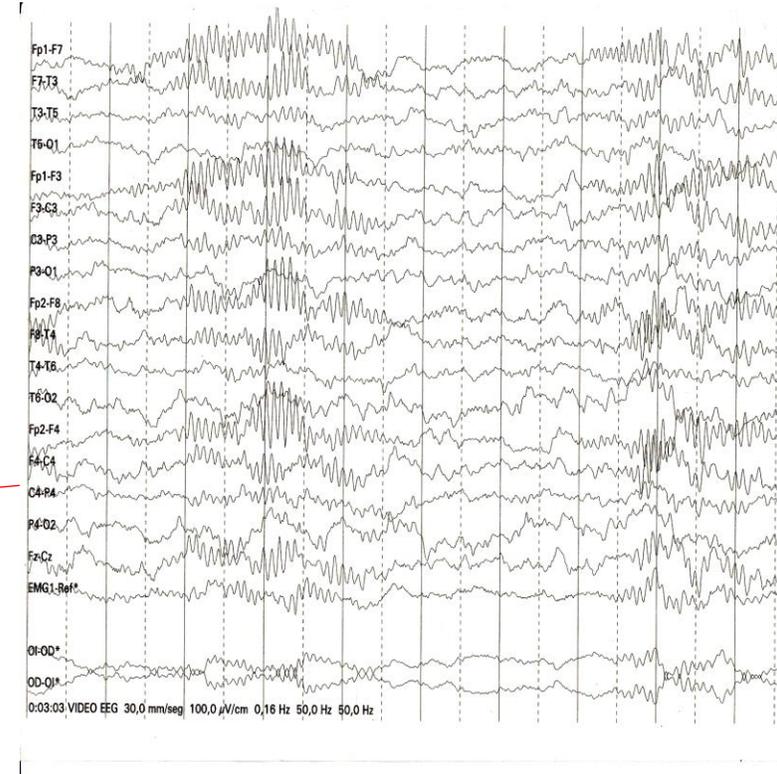
# Spindles o husos de sueño

- Se presentan en sueño NREM-N2
- Spindles son el reflejo del EEG sincronizado en la aparición del sueño
- Dos tipos de spindles: frecuencia de 11-13 Hz. y 13-15 Hz.
- Por la asociación de dos ritmos diferentes: (a) crecimiento y disminución de las ondas en huso 7-14 Hz con secuencias de duración de 1 a 2 segundos, y (b) de la repetición de secuencias de husos con un ritmo lento de 0,1 -0,2 Hz.
- Pueden acompañar a otro tipo de ondas: **complejos K**



## Evolución 1 Aparición

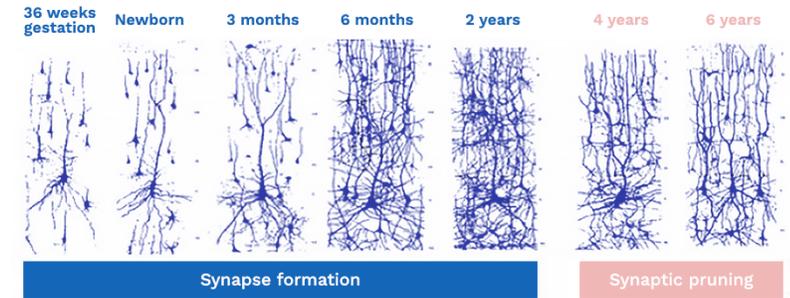
- Aparecen a las 4-8 semanas, bilaterales asincrónicos, de baja amplitud, frecuencia de 12-14 Hz y proyección frontocentral
- A los dos años están bien definidos, bilaterales, sincrónicos. Presentan una frecuencia de 10-16 Hz (normalmente 14 Hz) y son máximos en la región central (vértex), aunque de vez en cuando predominan en regiones frontales, en secuencias de 1-2 segundos
- Se presentan en breves brotes rítmicos fusiformes con amplitud, por lo general, 20-100  $\mu\text{V}$ .
- También demuestran diferentes patrones de maduración, lo que sugiere que su desarrollo está asociado con cambios en las estructuras talamocorticales y la maduración de los sistemas fisiológicos que producen husos
- **Spindles extremos** (Gibbs y Gibbs, 1962 ): son de alto voltaje e inusuales (100-400  $\mu\text{V}$ ) y prolongados (> 20 s) situados en regiones frontales en niños con “discapacidad intelectual”



## Evolución 2. Funciones

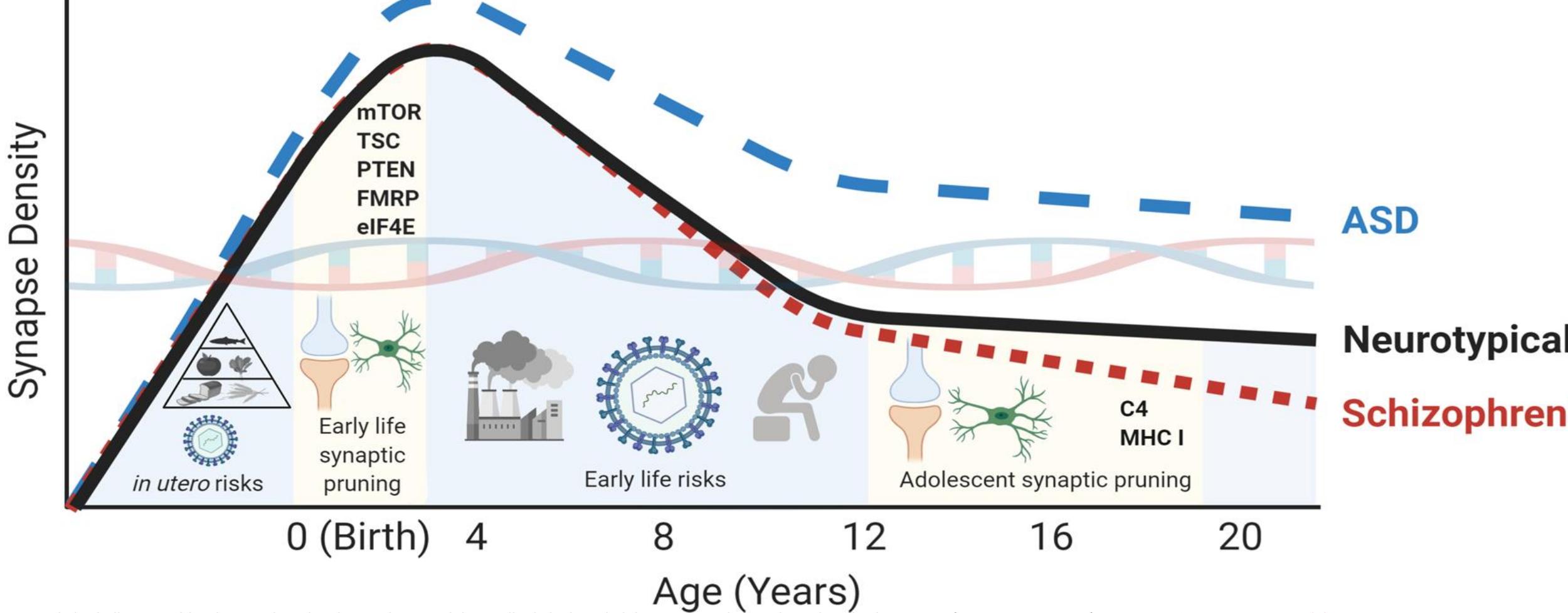
- Son fundamentales en el procesamiento sensorial y en la consolidación de la memoria a largo plazo
- Bloquea la información desde estímulos externos
- Facilitan el desarrollo somatosensorial, la activación sensorial talamocortical , la plasticidad sináptica y la consolidación de la memoria fuera de línea y aprendizaje motor
- Fundamentales en la integración de nueva información , en el recuerdo y el olvido
- Dada su importancia se han creado equipos que automatizan sus registros
- También están en la siesta

- La poda sináptica y la creciente mielinización durante la adolescencia dan como resultado un procesamiento de información más rápido y eficiente, sucediendo durante el sueño. Por lo cual es necesario que tengan un sueño con calidad
- La densidad sináptica aumenta hasta alrededor de la pubertad (11 años para las niñas y 12 años para los niños. De hecho, el adelgazamiento cortical en la adolescencia temprana tiene una asociación positiva con el coeficiente intelectual
- Se observa un patrón similar en los cambios en el desarrollo de los husos del sueño.
- Posteriormente, la disminución da como resultado poblaciones neuronales más pequeñas que oscilan al unísono, con las correspondientes disminuciones en la potencia del EEG. Estos cambios en el cerebro parecen ser paralelos al rápido desarrollo de las capacidades cognitivas a edades similares
- En general el cerebro se reduce durante el sueño REM por la poda sináptica, siendo normal e importante para la memoria y aprendizaje, indicativo de plasticidad neuronal



## Evolución 3. Poda sináptica

Imagen de <https://embrace-autism.com/synaptic-growth-synesthesia-and-savant-abilities/>



Un resumen de los hallazgos publicados que describen los cambios en el desarrollo de la densidad de sinapsis en los cerebros de individuos neurotípicos en comparación con pacientes con **trastornos del espectro autista (TEA)** 155, 156 o **esquizofrenia (SZ)** 198, 199, 200, 201, 202 – 204, 205 (basado en la figura de 153). Los períodos de desarrollo en los primeros años de vida y la adolescencia cuando se produce principalmente la poda sináptica están resaltados en amarillo 1. Moléculas clave implicadas en la poda aberrante durante estos dos períodos en el TEA (mTOR 182, 183, 155, 95, TSC 155, 184, PTEN 234, 235, 236, FMRP 161, 172, 173, 174, 175, 179, 136, 169 – 171, 177, 178, eIF4E 192, 193, 194) y SZ (C4 213, 214, 215, 216, MHC clase I 211, 78, 212) también están indicados. También se indican los factores de riesgo ambientales que, en conjunto, pueden afectar la poda 218 – 223, 219, como la infección materna 223, 225, 226, 227 y la dieta 228, 229 en el útero y la contaminación, la infección y el estrés en etapas posteriores del desarrollo. Factores genéticos, que probablemente interactúan con factores ambientales 237, están presentes durante toda la vida (representados por la doble hélice). Diana de mamíferos de la rapamicina (mTOR), esclerosis tuberosa (TSC), homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), proteína de retraso mental X frágil (FMRP), factor de iniciación de la traducción eucariótica 4E (eIF4E), complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I), complemento 4 (C4).

Faust T, Gunner G, Schafer DP. Mechanisms governing activity-dependent synaptic pruning in the developing mammalian CNS. Nat Rev Neurosci. 2021 Nov;22(11):657-673. doi: 10.1038/s41583-021-00507-y. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34545240; PMCID: PMC8541743.

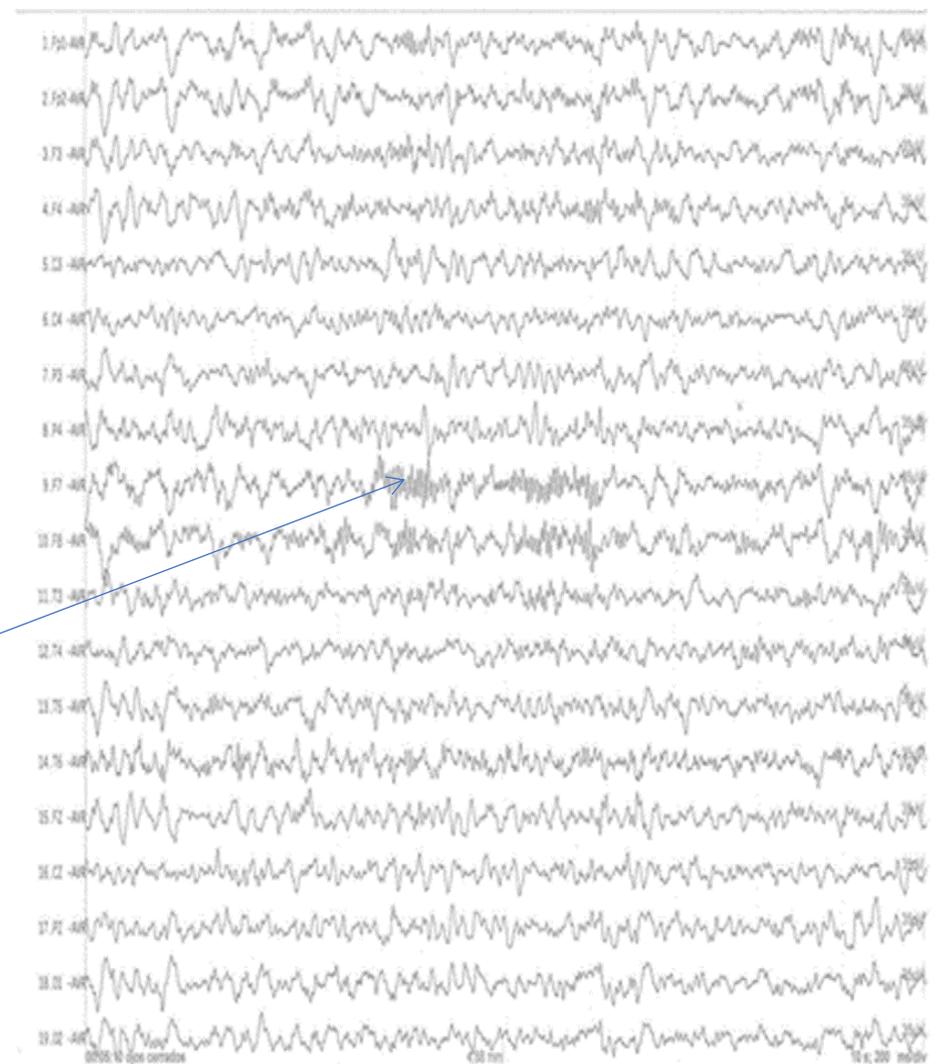
## Poda sináptica y trastornos del neurodesarrollo

- Una coexistencia excepcional de husos y patrones de vigilia puede ocurrir en pacientes con **hipersomnia 5-HIAA** (ácido 5-hidroxiindol acético) un metabolito de la serotonina, los mantiene despiertos pero con brotes aislados de spindles (Jankel)
- Existe una minoría de **niños con TDAH cuyo EEG tiene un predominio de ondas beta** («niños hiperactivados») independientemente sean TDA/H

\*Son sistemas de excitación (fenotipos EEG-beta también conocidos como spindling beta excesivo (SEB) o “spindles beta”:

\*Los **SEB frontales** : indican problemas de control de impulsos siendo un marcador, causado por problemas de mantenimiento del sueño secundario al control de impulsos

- Es poco probable que esté relacionado con los husos de sueño clásicos de 12-15 Hz. Ya que estos se encuentran más lateralizados y los SEB no se acompañan de somnolencia
- Además la mayoría de TDAH (70-80%) tiene insomnio de inicio sin SEB



## Spindles en vigilia

- Pero, el SEB frontal refleja una vigilia alterada y , por lo tanto, tienen un circuito propio que ocasiona problemas en el mantenimiento del sueño y en el control de impulsos
- Por lo tanto, más que un fenotipo EEG/TDAH sea un estado se pueden presentar otras patologías
- Por esa razón en pacientes TDAH-SEB hay que valorar si se da metilfenidato
- Medicamentos hipnóticos como las benzodiazepinas (Blume 2006) y los barbitúricos.(Schwartz y cols., 1971) han resultado ser iatrogénicas para SEB

## SEB en vigilia y neurofármacos

1. La **densidad** de los husos en niños autistas esta reducida en comparación con controles sin patología o con niños con retraso del desarrollo no autistas de la misma edad
2. Las alteraciones en la trayectoria de maduración de los husos pueden proporcionar información valiosa sobre las diferencias neurofisiológicas relacionadas con el comportamiento en los trastornos del neurodesarrollo
3. **Los adultos con TEA** parecen mostrar una alteración en la actividad de los husos en comparación con los individuos con desarrollo típico, en particular en la topografía de las distribuciones de husillos lentos y rápidos. Esta actividad oscilatoria alterada puede ser el resultado de la conectividad talamocortical atípica observada en esta población (Chen et al., 2016), lo que también puede explicar las dificultades generales del sueño reportadas por TEA.

## Husos de sueño en autistas

# Epilepsia

- Comparando la incidencia de los tres tipos de spindles (14-15 Hz, 12-13 Hz y 10 Hz) y su frecuencia y amplitud durante la II fase de sueño en pacientes con crisis parciales complejas, parciales secundariamente generalizadas, y primaria generalizada, con y sin síntomas interictales se observa (Drake, 1991):
  - El 71% de los pacientes con crisis focales complejas tenían spindles de 10 Hz, y se produjeron en el 50% de los otros dos grupos, predominando entre los interictales
  - La frecuencia de los spindles fue significativamente menor en pacientes con epilepsia generalizada que con los de crisis focales, y los pacientes con crisis focales complejas y crisis focales generalizadas secundarias, difieren significativamente en la frecuencia del spindles.
  - La frecuencia fue significativamente menor con polifarmacia que con monoterapia
  - Pacientes con tratamiento de fenobarbital tienen spindles con una menor frecuencia significativa y la misma varía considerablemente entre fenitoína y carbamazepina
- Se asume que la punta-onda y los spindles tienen un origen común en los mecanismos ritminógenos córticotálamicos en donde el núcleo reticularis del tálamo juega un papel importante como marcapasos de estas dos actividades (Avanzini 2000).

## Spindles en neurodesarrollo

# Epilepsia

El **Síndrome de Landau-Kleffner** se caracteriza por incremento de la actividad epileptiforme durante el sueño lento particularmente durante la presencia de spindles de 12-16 Hz, indicando una posible implicación de estas ondas en la génesis de las descargas (Nobili 2000). Y en la epilepsia parcial benigna infantil (Nobili 1999)

Los episodios críticos en la **Epilepsia nocturna del lóbulo frontal** (ENLF) suelen presentarse en la II fase, observándose la presencia de spindles con igual localización y frecuencia, inmediatamente antes a la crisis. Estos husos eran de mayor duración que el registro intercrítico en el resto de husos otros episodios críticos. Presentan una frecuencia de 12 Hz. con localización prefrontal y no muestran el mismo origen espacial al del comienzo de la crisis. Indicando una alteración del circuito talamocortical concomitante con el bucle del comienzo de estas crisis (Picard 2007). En aparecen otros más rápidos (14 Hz.) localizados en Cz, mientras que los 12 Hz. prefrontales con origen en el circuito talamofrontal envuelven a los núcleos mediodorsal y reticularostral (Nakamura 2003)

- En la **Epilepsia benigna con puntas rolándicas**, las descargas epileptiformes tienen relación con la aparición de ondas sigmas y menos significativa con las ondas delta (Nobili 1999)

M.J. Pablo, J.R. Valdizán, P. Carvajal, M. Bernal, P. Peralta, A. Sáenz de Cabezón. Síndrome de Landau Kleffner. REV NEUROL 2002; 34: 262-4

Spindles en neurodesarrollo





# OTROS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

- **Ceguera congénita**: En el sueño nocturno de personas deficientes visuales congénitas se analizaron el número de spindles por minuto y su duración comparándolos con registros de personas normales y con edades comparables. Los resultados indicaron valores de spindles muy inferiores a los de personas videntes. Posiblemente debido a la ausencia de información de un sistema sensorial que pasa por el tálamo puede afectar a la sincronización.
- **Enfermedades priónicas (enfermedades infecciosas constituidas por proteínas carentes de ADN pudiendo replicarse en los genes)**: En el **“Insomnio familiar fatal”** existe una desaparición de los spindles en fases precoces de la enfermedad y posteriormente de la actividad delta.

**En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob** hay una temprana desaparición de las fases del sueño alternando con fases de descarga de complejos periódicos generalizados.



**En la Corea fibrilar de Morvan** existe marcada reducción del tiempo total de sueño con pérdida progresiva de las fases del sueño hasta que al final solo permanece la fase I. Se puede resaltar que las enfermedades priónicas afectan pronto y muy directamente los sistemas generadores del sueño.

- Una alteración de los spindles, independientemente de la patología cerebral, indica una posible disfunción estructural de la red córtico-tálamo-cortical
- Cuanto mayor sea la anomalía de los spindles o su ausencia, mayor será la gravedad de la patología clínica, sucediendo en diversas patologías neurológicas
- La organización y maduración cerebral puede ser evaluada indirectamente en lactantes ante un posible trastorno cerebral y en personas de edad avanzada donde junto al declive de las ondas más lentas existe una atenuación en el incremento progresivo de los spindles
- En el futuro se necesitan más estudios entre poda sináptica y trastornos del neurodesarrollo

Los spindles, son un biomarcador significativo de los trastornos del neurodesarrollo

## Conclusiones