

# **Recién nacido con Síndrome de Ondine**

-

# **Ondine Syndrome's newborn**

Trabajo Fin de Grado

Facultad de Zaragoza Grado de Medicina

Departamento de Pediatría

Director: Gerardo Martínez Rodríguez

Sonia Zúñiga Quílez

Soniazq11@gmail.com

Nº de expediente: 719077



**Universidad  
Zaragoza**

1542

# Índice

<b>1. Resumen</b> .....	2
<b>2. Abstract</b> .....	3
<b>3. Apnea</b>	
Concepto.....	4
Causas.....	4
<b>4. Sd. de Ondine</b>	
Definición.....	6
Fisiopatología.....	6
Epidemiología.....	7
Etiología.....	7
Clínica.....	8
Diagnóstico.....	13
Tratamiento.....	15
Pronóstico.....	21
Seguimiento.....	21
<b>5. Caso Clínico</b> .....	24
<b>6. Consideraciones finales</b> .....	26
<b>7. Presentación Power Point</b> .....	27
<b>8. Bibliografía</b> .....	30

## 1. Resumen

La apnea neonatal se define como la pausa respiratoria mayor a 20 segundos, o menor si asocia cianosis, palidez, hipotonía o bradicardia. Etiológicamente podemos clasificarlas en primarias, idiopáticas o de la prematuridad cuando se deben a la inmadurez del sistema nervioso y en secundarias o sintomáticas. Estas últimas pueden deberse a alteraciones respiratorias, metabólicas, digestivas, cardiovasculares o en el SNC y a infecciones.

El síndrome de Ondine o Síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC) es una enfermedad congénita que presenta ausencia del control central de la respiración y disfunción del sistema nervioso autónomo, lo que provoca apneas. La clínica puede variar desde una hipoventilación leve durante el sueño y una respiración normal en estado de vigilia, al cese completo de la respiración cuando el sujeto está dormido y una hipoventilación grave cuando está despierto. Aunque la respiración es la función principalmente alterada en este síndrome, cualquier parte del cuerpo controlada por el SNA puede verse afectada: corazón (bradicardias, pausas sinusales), sistema digestivo (trastornos de la motilidad, enfermedad de Hirschsprung), ojos (estrabismo, Sd. de Marcus Gunn), oído, cerebro (colvulsiones, tumores)...

El Síndrome de Ondine ni es autolimitado ni mejora con la edad ni tiene tratamiento curativo, siendo necesario un modo de ventilación en el manejo de estos pacientes (traqueostomía, ventilación no invasiva con mascarilla, marcapasos diafragmático o ventilación con presión negativa) y una atención multidisciplinaria. El modo de ventilación y los cambios de uno a otro se deben individualizar en cada caso.

Se presenta el caso de un recién nacido con escaso esfuerzo respiratorio, cianosis, hipotonía, bajadas de saturación acompañados de bradicardia y acidosis respiratoria grave. Se procede a la intubación orotraqueal con clara mejoría clínica. Se realiza estudio molecular (PHOX2B) que confirma el diagnóstico de sospecha. A los 19 días se le extuba colocándole ventilación no invasiva con BiPAP, manteniéndose estable. El día 49 es dado de alta con BiPAP y presenta adecuada exploración neurológica. Durante el seguimiento se detecta una posible enfermedad de Hirschsprung y una pausa sinusal sin latido de escape, por lo que se implanta un marcapasos epicárdico VVI. Actualmente, el paciente es seguido por múltiples especialistas.

**Palabras clave:** “Síndrome de Ondine”, “Síndrome de Hipoventilación Central Congénita”, “hipoventilación central”, “PHOX2B”, “apnea”.

## 2. Abstract

Neonatal apnea is defined as a respiratory pause greater than 20 seconds, or less if associated with cyanosis, paleness, hypotonia, or bradycardia. Etiologically we can classify it as primary, idiopathic or premature and secondary or symptomatic. Primaries are due to the immaturity of the nervous system. Secondaries may be due to respiratory, metabolic, digestive, cardiovascular or CNS disorders and infections.

Ondine syndrome or congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a congenital disease that presents an absence of central control of respiration and dysfunction of the autonomic nervous system, which causes apneas. The symptoms of CCHS can range from mild hypoventilation during sleep and normal waking breathing to complete cessation of breathing when asleep and severe hypoventilation when awake. Although respiration is the main altered function in this syndrome, any part of the body controlled by the ANS can be affected: the heart (bradycardias, sinus pauses,), the digestive system (motility disorders, Hirschsprung's disease), the eyes (strabismus, Sd. de Marcus Gunn), the ear, the brain (convulsions, tumors) ...

Ondine Syndrome is not self-curing nor does it improve with age. Also it does not have curative treatment and so requires a ventilation mode in the management of these patients (tracheostomy, non-invasive mask ventilation, diaphragmatic pacemaker or negative pressure ventilation) and multidisciplinary care . Furthermore, the ventilation mode and the changes from one to the other must be individualized in each case.

The case of a newborn with low respiratory effort, cyanosis, hypotonia, saturation drops accompanied by bradycardia and severe respiratory acidosis is presented. Orotracheal intubation was performed with clear clinical improvement and a molecular study (PHOX2B) to confirm the suspected diagnosis of CCHS. At 19 days of life, he was extubated by placing non-invasive ventilation with BiPAP, remaining stable. On day 49, he presented an adequate neurological examination and he was discharged with BiPAP. Later during follow-up, a possible Hirschsprung disease and a sinus pause without an escape beat were detected and so a VVI epicardial pacemaker was implanted. Currently, the patient is followed by multiple specialists

**Keywords:** "Ondine syndrome", "Congenital Central Hypoventilation syndrome", "central hypoventilation", "PHOX2B", "apnea".

### 3. Apnea

#### 3.1 Concepto

La apnea se define como la pausa respiratoria mayor de 20 segundos, o menor si asocia cianosis, palidez, hipotonía o bradicardia (< 100 lpm) <sup>(1)</sup>. Las apneas pueden ser de origen obstructivo, central o mixto en dependencia de qué altere el control de la respiración <sup>(2)</sup>.

Las apneas obstructivas pueden ser por inestabilidad faríngea, flexión del cuello, oclusión nasal, etc. Este tipo de pausas respiratorias se caracteriza por la ausencia de flujo aéreo con persistencia del movimiento torácico <sup>(2)</sup>. Las de origen central cursan con disminución de estímulos enviados por el sistema nervioso central a los músculos respiratorios. En estas apneas hay ausencia tanto de flujo aéreo como de movimientos torácicos propios de la respiración <sup>(2)</sup>. Además, los episodios cortos de apnea suelen corresponderse con apneas de origen central, mientras que los más prolongados suelen ser mixtos <sup>(2)</sup>.

La inmadurez de los centros respiratorios, presentes en el tronco del encéfalo, ocasiona una menor respuesta a la elevación del dióxido de carbono y una respuesta paradójica ante la hipoxemia, en vez de producirse hiperventilación se producen apneas <sup>(2)</sup>.

La frecuencia de la apnea es inversamente proporcional a la edad gestacional. Así, esta entidad es más frecuente en el neonato pretérmino, ya sea por la presencia de una patología asociada o por la propia prematuridad. El pronóstico del niño que presenta este último tipo de apnea no se modifica por su presencia <sup>(2)</sup>.

La apnea idiopática del neonato pretérmino suele ser de origen mixto, donde con mayor frecuencia la apnea obstructiva precede a la central <sup>(2)</sup>. Hay que diferenciar la presencia de apneas con las pausas de apnea propias de los recién nacidos pretérminos. Este patrón respiratorio es irregular y presenta pequeñas pausas de escasa duración sin repercusión y acaban desapareciendo <sup>(3)</sup>.

El hallazgo de apneas en un neonato a término obliga a realizar una valoración diagnóstica exhaustiva e inmediata <sup>(2)</sup>.

Las apneas son más frecuentes durante el sueño activo (REM). Además, en esta fase del sueño es más común encontrar movimientos paradójicos de la pared torácica que pueden traducirse en una disminución de la presión parcial de oxígeno debida a una alteración de la ventilación-perfusión <sup>(2)</sup>.

Etiológicamente podemos clasificar las apneas en <sup>(3)</sup>:

- Apnea primaria, idiopática o de la prematuridad: por inmadurez del sistema nervioso
- Apnea secundaria o sintomática

#### 3.2 Causas de apnea en el neonato

- Alteraciones en el sistema nervioso central

Hidrocefalia tras hemorragia intraventricular, fármacos, convulsiones, lesión hipóxica, herniación, trastornos neuromusculares, Síndrome de Leigh, anomalías o infarto del tronco del encéfalo, hemorragias, malformaciones del SNC, Síndrome de Ondine <sup>(1, 2,3)</sup>.

- Alteraciones respiratorias

Neumonía, lesiones obstructivas de la vía respiratoria, colapso de las vías respiratorias superiores, atelectasia, prematuridad extrema (<1.000 g), reflejo laríngeo, parálisis del nervio frénico, enfermedad de la membrana hialina grave, neumotórax, hipoxia <sup>(1,2)</sup>.

- Infecciones

Sepsis neonatal, enterocolitis necrosante, meningitis (bacteriana, viral, fúngica), virus respiratorio sincitial <sup>(1,2)</sup>.

- Alteraciones digestivas

Alimentación oral, deposiciones, esofagitis, perforación intestinal, reflujo gastroesofágico <sup>(1, 2,3)</sup>.

- Alteraciones metabólicas

Hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipernatremia, deshidratación, hiperamonemia, aumento de ácidos orgánicos en sangre, aumento de la temperatura ambiental, hipotermia <sup>(1,2)</sup>.

- Alteraciones cardiovasculares

Hipotension, hipertension, insuficiencia cardiaca, anemia, hipovolemia, tono vagal, ductus persistente <sup>(1, 2,3)</sup>.

## 4. Síndrome de Ondine o Síndrome de Hipoventilación Central Congénita

### 4.1 Definición

El síndrome de Ondine o Síndrome de Hipoventilación Central Congénita (SHCC) es una enfermedad congénita que presenta ausencia del control central de la respiración y disfunción del sistema nervioso autónomo <sup>(4)</sup>.

Aparece mayoritariamente antes del primer mes de vida, especialmente poco después del parto. Sin embargo, las formas más leves de la enfermedad pueden darse durante la infancia o incluso, durante la edad adulta. Cuando los síntomas tienen su inicio pasado el primer mes de vida se denomina SHCC de aparición tardía (SHCC-AT) <sup>(4)</sup>.

En 1962 este síndrome recibió el nombre de "*La maldición de Ondina*", basándose en una leyenda alemana en la que la ninfa Ondina maldijo a su esposo (un mortal que le había sido infiel), suprimiéndole todas las funciones automáticas del cuerpo, incluida la respiración. Por lo que le obligaba a pensar en respirar, dejando de hacerlo al dormir. Aunque guarda similitudes con el SHCC, la mayoría de las personas que lo padecen no dejan de respirar por completo, si no que su respiración es superficial <sup>(5)</sup>.

### 4.2 Fisiopatología

La hipoventilación central que padecen estos pacientes se debe a un fallo en el tronco encefálico, donde se encuentran los centros respiratorios (Actualmente se prefiere el termino generador central del patrón respiratorio (CPG)) <sup>(6)</sup>. Esto conlleva una reducción del nivel de conciencia y el síndrome de hipoventilación central <sup>(4)</sup>.

El CPG establece un ritmo respiratorio basal y lo ajusta según las necesidades metabólicas. Este procesa la información que le llega de los quimiorreceptores centrales (sensores ubicados en la superficie ventral del bulbo raquídeo que se activan si aumenta la concentración de iones H<sup>+</sup> en el líquido extracelular que los rodea), de los quimiorreceptores arteriales periféricos (sensores que se encuentran en la bifurcación de las arterias carótidas comunes y en el cayado aórtico y que se estimulan con la disminución de la PO<sub>2</sub> y de forma menos marcada por el aumento de la PCO<sub>2</sub>) y de receptores pulmonares que trasladan su información a través del nervio vago <sup>(6)</sup>. Tras integrar toda esta información, el CPG transmite señales a los músculos respiratorios para que la respiración ejerza su acción homeostática o conductual <sup>(6)</sup>.

En los pacientes con SHCC no se activan los quimiorreceptores comentados anteriormente, por lo que no pueden aumentar el ritmo respiratorio cuando es necesario. Además, no son conscientes de que su respiración es inadecuada (superficial y de baja frecuencia), por lo que no inhalan suficiente oxígeno ni exhalan suficiente dióxido de carbono <sup>(6)</sup>.

Hay que tener en cuenta que incluso los niveles más leves de hipoventilación crónica son perjudiciales para el desarrollo cerebral, pulmonar y cardíaco <sup>(4)</sup>.

### 4.3 Epidemiología

Se ha estimado una incidencia de 1/148.000-200.000 nacidos vivos y una prevalencia de 1/500.000 individuos <sup>(7)</sup>.

### 4.4 Etiología

El síndrome de hipoventilación central congénita se debe en un 90% de los casos a una mutación en el gen *PHOX-2B* en uno de los alelos del cromosoma 4 <sup>(8)</sup>. Este gen se encarga del desarrollo del tejido cerebral del embrión, que tiene lugar durante las primeras ocho semanas de embarazo <sup>(4)</sup>.

Se han realizado experimentos con ratones donde se ha comprobado que si ambos alelos están afectos, el feto no sobrevive a la gestación <sup>(4)</sup>.

El gen no mutado codifica la formación, entre otros aminoácidos, de 20 alaninas. Sin embargo, los genes mutados codifican una serie de entre 24 y 33 alaninas, lo que se conoce como expansión de la repetición de polialaninas (PARM). Por tanto, esta mutación genera cromosomas que tienen desde 20/24 a 20/33 alaninas, cuando lo normal es un genotipo de 20/20 <sup>(8, 9, 10)</sup>.

No se ha descrito SHCC en los individuos con genotipos 20/21-23, por lo que se desconoce la relevancia clínica de estas repeticiones <sup>(9, 10)</sup>.

En el 75% de los casos esta mutación ocurre de novo, lo que quiere decir que aparece espontáneamente en las primeras semanas de embarazo, sin que los padres tengan mutación en dicho gen. Por consiguiente, los padres serán portadores en un 25% de las veces, lo que hace recomendable el estudio de esta mutación en todos los padres de hijos diagnosticados de SHCC <sup>(4, 11, 12)</sup>.

Estos últimos tienden a presentar una expansión menor de alaninas (genotipo 20/25) lo que conlleva una forma más leve de la enfermedad, como veremos posteriormente, que se suele poner de manifiesto tras un acontecimiento como puede ser el uso de tranquilizantes o un trastorno respiratorio agudo <sup>(9, 10)</sup>. Cabe señalar, que no existe un estado de portador silencioso, si no que los sujetos que tengan mutado el gen *PHOX-2B* padecerán la enfermedad en mayor o menor medida en algún momento de su vida <sup>(4)</sup>.

Además, en menos del 10% de los pacientes, se pueden encontrar otras mutaciones, denominadas “invertidas, sin sentido o de desplazamiento del marco de lectura” (mutaciones no PARM) <sup>(4, 9, 10)</sup>.

Se espera que otros genes puedan explicar los casos de SHCC no producidos por mutaciones en el gen *PHOX-2B*. Recientemente se han encontrado alteraciones en dos genes, *MYO1H* y *LBX1*, en dos familias consanguíneas con SHCC <sup>(13, 14)</sup>.

#### 4.4.1 Herencia

La herencia solo se conoce en los casos de mutación en el gen *PHOX2B*, donde la transmisión es autosómica dominante con penetrancia variable <sup>(15)</sup>.

Una gran proporción de padres de pacientes con SHCC no tienen alteraciones en el gen *PHOX2B*, lo que sugiere la presencia de una mutación de novo surgida durante el período post-cigótico <sup>(15)</sup> o en uno de los dos gametos (mosaicismo de línea germinal) <sup>(15,16)</sup>.

Los padres que han resultado ser portadores suelen tener una transmisión de baja penetrancia en todas sus células (portadores de mutaciones constitutivas o de la línea germinal), o una mutación completamente penetrante en una proporción de sus células, que muestra un mosaicismo somático del defecto genético <sup>(15)</sup>.

Los padres portadores de mutaciones constitutivas tienen un 50% de riesgo de transmitir la mutación a sus hijos (Autosómico dominante). El mosaicismo somático probado se asocia con un riesgo menor del 50%, pero no puede cuantificarse con exactitud <sup>(15)</sup>.

La descendencia se ve afectada en dependencia de la penetrancia de la mutación transmitida. Así, se ha demostrado una penetrancia incompleta o manifestaciones muy leves para los genotipos 20/24 o 20/25 <sup>(15)</sup>.

#### 4.5 Clínica

Las manifestaciones clínicas del Síndrome de Ondine neonatal suelen aparecer en las primeras horas postparto, siendo la presencia de apneas lo más característico. Aunque es una enfermedad congénita, la mayoría de estos pacientes viene de embarazos no complicados, a término y con un peso al nacer acorde a su edad gestacional. Si bien es cierto, que el Apgar puede ser variable <sup>(2)</sup>.

Se debe sospechar un SHCC de inicio neonatal (primeros 30 días de vida) ante la presencia de algunos de los siguientes hallazgos clínicos <sup>(2,17)</sup>:

- Episodios de cianosis severa debido a prolongadas pausas respiratorias y disminución de movimientos torácicos (respiración superficial) durante el sueño, que desaparecen cuando el neonato está despierto y en reposo.
- Dismotilidad esofágica.
- Estreñimiento severo, incluso en ausencia de enfermedad de Hirschsprung.
- Sudoración profusa.
- Reducción de la temperatura corporal basal y de la temperatura periférica de la piel.
- Respuesta a la luz pupilar disminuida.
- Ausencia de enfermedad neuromuscular, pulmonar, cardíaca, infecciosa o metabólica (incluida la exposición intrauterina a drogas) y de lesión en el tronco del encéfalo que pueda explicar la clínica anterior.

Sin embargo, la clínica de este síndrome es muy variada, al igual que su edad de inicio.

El SHCC en estos pacientes puede manifestarse desde una hipoventilación leve durante el sueño y una respiración normal en estado de vigilia, al cese completo de la respiración cuando el sujeto está durmiendo y una hipoventilación grave cuando está despierto <sup>(10)</sup>.

Estos pacientes no perciben que su respiración sea superficial ni responden a los cambios químicos que deberían detectar sus quimiorreceptores, lo que puede conllevar una expansión insuficiente de los pulmones, un crecimiento y desarrollo insuficientes, así como neumonías graves, fatiga, daño cerebral y muerte <sup>(10, 18)</sup>.

Los signos de la enfermedad son los siguientes <sup>(4)</sup>:

- Necesidad de recurrir a la ventilación mecánica (asistida) desde el nacimiento.
- Episodios de gran palidez, o de piel gris o azulada.
- Eventos que parecen poner en peligro la vida.
- Infecciones graves de las vías respiratorias.
- Peso corporal y crecimiento insuficientes.
- Desarrollo lento.
- Insuficiencia cardíaca.
- Crisis de epilepsia (ataques o convulsiones).

El SHCC cursa con una disfunción del SNA. Este sistema controla todas las funciones corporales involuntarias. Por ello, aunque la respiración es la fuente principal de patología en este síndrome, cualquier parte del cuerpo controlada por el SNA puede verse afectada: corazón, ojos, intestinos, cerebro, piel <sup>(10)</sup>.

#### **4.5.1 Sistema cardiovascular**

Debido a la disfunción autonómica, estos sujetos pueden presentar arritmias cardíacas que incluyen la disfunción del nódulo sinusal, pausas sinusales y bradicardia sinusal. También pueden tener una frecuencia cardíaca reducida, ausencia de aumento de la frecuencia cardíaca ante el ejercicio y síncope vasovagales <sup>(15)</sup>. Además, puede haber asociación entre la prolongación del intervalo RR y el riesgo de muerte súbita en pacientes con SHCC <sup>(19)</sup>. Por ello, se recomienda que los pacientes con SHCC se realicen anualmente un ECG Holter de 48-72h <sup>(15)</sup>.

También es común la desregulación de la presión arterial, encontrando presiones elevadas durante la noche y bajas durante el día, pudiendo ocasionar frecuentes episodios de mareo y desmayos <sup>(20)</sup>.

Lo que más frecuentemente se encuentra en este tipo de pacientes son bradicardias, que pueden derivar en paros sinusales. Estos paros pueden ser asintomáticos o provocar mareos y/o síncope. Si estas pausas se alargan pueden provocar un paro cardíaco e incluso, muerte súbita. Esto hace necesaria la implantación de un marcapasos en determinadas situaciones. Aunque cuando la enfermedad es leve, es poco probable que esto ocurra <sup>(4)</sup>.

Para la implantación de estos dispositivos, dada la falta de estudios al respecto con pacientes con SHCC, se recomienda utilizar las guías ACC/AHA o HRS <sup>(21,22)</sup>. Se recomienda el uso de marcapasos en pacientes sintomáticos con síncope recurrentes e intervalos RR  $\geq 3$  segundos <sup>(23)</sup>.

En aquellos sujetos con SHCC sin sintomatología cardíaca pero con intervalos RR  $\geq 3$  segundos se debe individualizar la implantación de marcapasos según la edad, la frecuencia de las pausas sinusales y la duración máxima de los intervalos RR. Así, en un lactante sin sintomatología pero con intervalos RR alargados parece razonable el uso de este dispositivo. Sin embargo, en un adulto asintomático con un intervalo RR máximo de 3,1 segundos y genotipo 20/25 se puede optar por la observación con ECG Holter con una periodicidad regular <sup>(15)</sup>.

### 4.5.2 Aparato digestivo

Un 20% de los pacientes con SHCC carecen de células ganglionares del sistema nervioso entérico, predominantemente en el colon distal, lo que puede dar lugar a un cuadro clínico de retraso en la expulsión del meconio, distensión abdominal, estreñimiento e incluso, obstrucción intestinal. Es lo que se conoce como enfermedad de Hirschprung o megacolon agangliónico congénito<sup>(4, 15)</sup>. Se diagnostica mediante una biopsia por aspiración rectal y su tratamiento consiste en la resección del intestino afecto<sup>(24)</sup>. La presencia de esta enfermedad aumenta la morbilidad en estos pacientes, siendo mayor cuanto mayor longitud de intestino afecto.<sup>(4, 15)</sup>

También es común encontrar reflujo gastroesofágico (debido al mal funcionamiento del esfínter esofágico inferior) y trastornos de la motilidad intestinal. Esto último puede producir disfagia, vómitos, náuseas, anorexia, estreñimiento, diarreas o dolor abdominal<sup>(25)</sup>.

### 4.5.3 Cerebro y sistema nervioso

Los individuos con Síndrome de Ondine pueden tener problemas de desarrollo, dificultad de aprendizaje, epilepsia, trastornos visuales o auditivos<sup>(4)</sup>.

Por lo general, los niños con SHCC suelen presentar un aprendizaje lento, con un rendimiento escolar insuficiente y/o una función intelectual reducida<sup>(26)</sup>. El cociente intelectual medio es de 85, con una desviación estándar de 15<sup>(27, 28)</sup>. Se ha visto que los episodios habituales de cianosis, las pausas sinusales prolongadas, la necesidad de soporte ventilatorio 24h/día y la presencia de convulsiones disminuyen este cociente<sup>(29)</sup>.

Aunque la mayoría tendrá un desarrollo motor normal, algunos niños presentarán un bajo tono muscular y/o un retraso en el desarrollo motor, necesitando rehabilitación y fisioterapia<sup>(4)</sup>.

Las crisis epilépticas pueden deberse a episodios de hipoxemia aguda, aunque puede no encontrarse causa alguna para su aparición. En las formas más graves, las crisis pueden ir en aumento y convertirse en trastornos epilépticos persistentes que necesitarán tratamiento<sup>(4)</sup>.

En niños con SHCC hay que tener especial precaución en los episodios conocidos como espasmos del llanto. En estas situaciones el niño pequeño deja de respirar cuando llora, se da con frecuencia en edades tempranas de la vida, pero suele ser inocua. Sin embargo, algunos niños con Síndrome de Ondine pueden presentar una caída de los niveles de O<sub>2</sub> haciendo que pierdan el conocimiento, siendo en ocasiones necesaria la reanimación cardiopulmonar<sup>(4)</sup>.

Los trastornos oculares están presentes en el 46-92% de los pacientes<sup>(30)</sup>. Los más comunes son reactividad pupilar a la luz alterada, anisocoria, distintos tipos de estrabismo, insuficiencia de convergencia y Síndrome de Marcus Gunn<sup>(31)</sup>. Por ello, es esencial realizar un examen ocular completo en el momento del diagnóstico, así como revisiones anuales o ante la aparición de nueva clínica<sup>(15)</sup>.

Además hay que tener en cuenta que estos niños pueden tener problemas en la audición, dificultando el desarrollo del habla, por lo que se han de diagnosticar lo antes posible<sup>(4)</sup>.

Debido al mal funcionamiento del SNA, también pueden aparecer episodios esporádicos de sudoración, sed excesiva, mala regulación de la temperatura corporal, disminución de la percepción del dolor y alteraciones endocrinas como hiperinsulinismo, hipoglucemia e hiperglucemia<sup>(31)</sup>.

Los pacientes con SHCC tienen mayor riesgo de desarrollar tumores de origen en la cresta neural. En sujetos con mutaciones PARM aparecen en menos del 5%, sin embargo, este porcentaje aumenta hasta un 50% en personas con mutaciones NPARM. Aunque estos tumores pueden presentarse a distintas edades, el neuroblastoma suele aparecer antes de los 2 años de edad, y los ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas como hallazgos incidentales más tardíamente. Las muertes en relación con estos tumores no son frecuentes <sup>(11, 32)</sup>.

#### **4.5.4 Clínica y genética**

El riesgo de tumores neuronales, enfermedad de Hirschsprung, hipoventilación grave y necesidad de ventilación mecánica y la alteración del ritmo cardíaco presentes en las formas graves de la enfermedad parecen relacionarse con una mayor expansión de polialaninas<sup>(15, 33)</sup> (*Tabla 1*). Aunque esta relación es inconstante y se han visto excepciones importantes <sup>(34)</sup>.

Así, es poco probable que individuos con un genotipo 20/25 necesiten ventilación constante (el más frecuentemente encontrado en los padres de niños diagnosticados de SHCC), mientras que los que tengan una mutación con mayor número de alaninas tienen mayor probabilidad de presentar hipoventilación grave incluso estando despiertos. La presencia de tumores suele aparecer en 20/28-20/33, requiriendo una evaluación más detallada en los sujetos que presenten estos genotipos<sup>(4, 33)</sup>.

La presencia de mutaciones no PARM puede estar vinculada con mayor frecuencia con formas graves, que suelen conllevar tanto la enfermedad de Hirschsprung como tumores de la cresta neural sobre todo durante el primer año de vida <sup>(4, 15, 33)</sup>.

Clínica	Genotipo				
	PARM			NPARM	
	20/24-25	20/26	20/27	En general	Delección de 38 pb
<b>Hipoventilación</b>	Solo durante el sueño	Durante el sueño y en vigilia si esfuerzo	Durante el sueño y la vigilia	Durante el sueño y la vigilia	
<b>Arritmia cardíaca</b>	Variable. Ninguna con debut en la infancia. Subconjunto tendrá pausas sinusales prolongadas en la edad adulta	19%	>80%	Ninguna con debut en la infancia (hasta el momento)	
<b>Enf. de Hirschsprung</b>	<0,1%	20-30%	80-90%	95-100% (Afecto todo el colon y parte del intestino delgado)	
<b>Estreñimiento severo</b>	≥50%				
<b>Dismotilidad esofágica/Disfagia</b>	1 <sup>er</sup> año de vida				
<b>Cociente intelectual</b>	Normal	Reducido		Reducido	
<b>Tumores de la cresta neural</b>	<b>Neuroblastoma</b>	≈0%	50%		
	<b>Ganglioneuroblastoma</b>	≈0%	<5%		
	<b>Ganglioneuroma</b>	≈0%	<5%		
<b>Respuesta pupilar a la luz</b>	Respuesta normal	Pupilas de tamaño normal con respuesta atenuada a la luz	Pupilas pequeñas en reposo con respuesta casi ausente a la luz	Pupilas grandes en reposo con respuesta insignificante a la luz	

Tabla 1. Características clínicas del Síndrome de Hipoventilación Central Congénita según genotipo. Ajustado de Weese-Mayer DE, Rand CM, Zhou A, Carroll MS, Hunt CE.

\*NPARM, mutación no debida a repetición de polialaninas; PARM, mutación en la repetición de polialaninas.

#### 4.5.5 Emergencias

Debido al tipo de enfermedad y al tratamiento que llevan, estos pacientes son proclives a desarrollar problemas respiratorios <sup>(4)</sup>. Sin embargo, los signos habituales de dificultad respiratoria (taquipnea, aumento de los movimientos de la pared torácica, ensanchamiento de las fosas nasales, uso de músculos respiratorios accesorios) no se dan en estos pacientes, y además, no son capaces de detectar la presencia de disnea <sup>(4)</sup>. Por ello, han de conocerse los

signos de alerta que orienten a posibles problemas respiratorios en personas con SHCC, como son <sup>(4)</sup>:

- Palidez, piel azulada o grisácea.
- Sudoración.
- Cansancio excesivo.
- Cualquier sensación inusual al respirar.
- Bajada del nivel de oxígeno en sangre.
- Aumento del nivel del dióxido de carbono en sangre.

#### 4.6 Diagnóstico

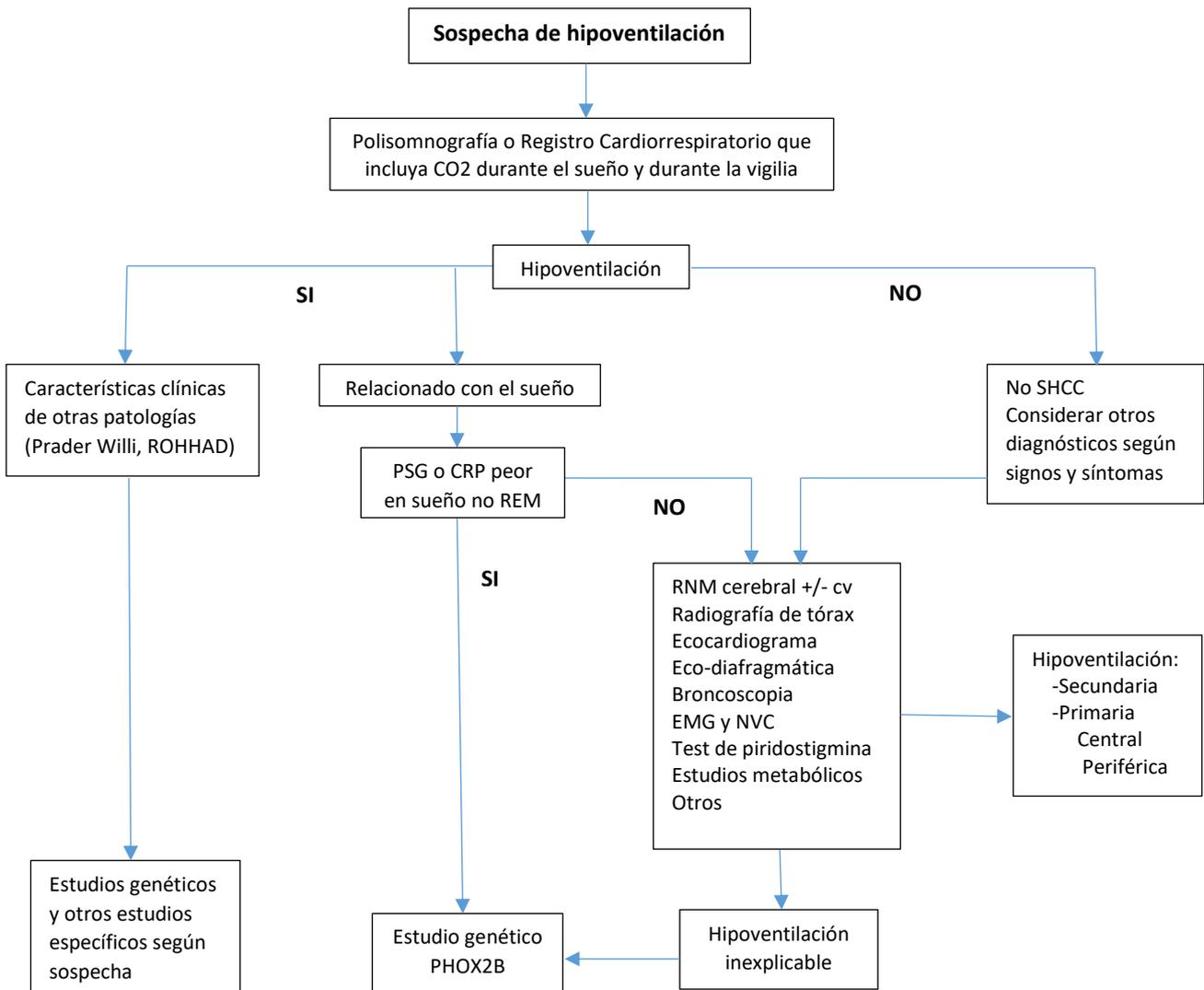


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del Síndrome de Hipoventilación Central Congénito ajustado según Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, Garcia-Teresa MA, Peters J, et al.

\*CCHS, síndrome de hipoventilación central congénita; CRP, poligrafía cardiorrespiratoria; EMG, electromiograma; Et-CO<sub>2</sub>, final de la espiración CO<sub>2</sub>; MRI, resonancia magnética; PSG, polisomnografía; ROHHAD, obesidad de inicio rápido con hipoventilación, disfunción hipotalámica y desregulación autonómica; NCV, velocidad de conducción nerviosa; Tc-CO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> transcutánea.

En 2012, la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño (AASM) definió la hipoventilación durante el sueño en niños como una  $PCO_2 >50$  mmHg durante  $>25\%$  del tiempo total de sueño. Para los adultos, la definió como una  $PaCO_2 >55$  mmHg durante  $\geq 10$  min o un aumento de la  $PaCO_2$  durante el sueño  $\geq 10$  mmHg en comparación con los valores en decúbito supino en vigilia y un valor  $>50$  mmHg durante  $\geq 10$  min. La hipoventilación durante la vigilia se define generalmente como una  $PaCO_2 \geq 45$  mmHg <sup>(15)</sup>.

Para detectar hipoventilación durante el sueño se pueden utilizar varias pruebas <sup>(4)</sup>:

- Registro de oximetría durante el sueño: Detecta bien el descenso de oxígeno en sangre pero no detecta apneas si no conllevan una reducción en sangre de este gas. Como estas pausas respiratorias son habituales en este tipo de pacientes, no es el mejor método para su estudio.
- Registro cardiorrespiratorio durante el sueño: A diferencia del anterior, detecta las apneas. Sin embargo, no proporciona información sobre la calidad de sueño, por lo que el paciente puede no haber tenido apneas por no llegar a la profundidad de sueño necesaria para que sus apneas se manifiesten.
- Polisomnografía: Es el estudio más completo. Informa sobre la presencia o no de apneas así como de la calidad del sueño.

En pacientes con SHCC la polisomnografía muestra una hipoventilación más grave durante el sueño que durante la vigilia, y más grave durante el sueño de movimiento ocular no rápido (NREM) que durante el sueño de movimiento ocular rápido (REM) <sup>(35)</sup>.

Para hacer un manejo individual de cada paciente, en el momento del diagnóstico, se debe realizar una evaluación exhaustiva de la ventilación espontánea durante el sueño REM y NREM y durante la vigilia con el objetivo de estimar la gravedad de la hipoventilación durante cada etapa del día <sup>(15, 35)</sup>.

Existen pruebas genéticas capaces de detectar mutaciones conocidas causantes de esta enfermedad. Los siguientes pacientes han de someterse a un estudio genético del gen PHOX-2B <sup>(15)</sup>:

- Niños con hipoventilación central al nacer o en el primer mes de vida.
- Pacientes con hipoventilación central inexplicable que se manifiesta después del primer mes de vida.
- Hipoventilación que se manifiesta en el contexto de la anestesia general o el uso de sedantes.
- Adultos que presentan hipoventilación central inexplicable relacionada con el sueño.
- Pacientes afectados por enfermedad de Hirschsprung e hipoventilación.
- Pacientes que presentan tumores de la cresta neural e hipoventilación.
- Pacientes que presentan hiperinsulinismo asociado a hipoventilación.
- Cualquier niño nacido de un padre con SHCC conocido.
- Padres de niños con SHCC.
- Se recomienda a pacientes con BRUE (eventos breves inexplicables resueltos) o apnea central del sueño e hipoventilación

Cabe mencionar la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal con una prueba genética del feto durante el embarazo <sup>(4)</sup>.

## 4.7 Tratamiento

El Síndrome de Ondine ni es autolimitado ni mejora con la edad ni tiene tratamiento curativo. Si bien algunas moléculas como carbamazepina <sup>(36)</sup> y desogestrel <sup>(37)</sup> han mostrado efectos sobre la ventilación, se sigue necesitando de un modo de ventilación asistida en el manejo de estos pacientes y una atención multidisciplinaria <sup>(15)</sup>. Actualmente se cuenta con cuatro métodos de ventilación <sup>(15)</sup>:

- Ventilación mediante traqueostomía
- Ventilación con mascarilla (ventilación no invasiva)
- Marcapasos diafragmático (MD)
- Ventilación con presión negativa (VPN)

El modo de ventilación y los cambios de uno a otro se deben escoger en función de la edad, la gravedad, la preferencia de los progenitores y de la experiencia del centro especializado que trate el caso, individualizando cada caso <sup>(4, 15)</sup>.

### 4.7.1 Ventilación con presión positiva mediante traqueostomía

Este tipo de soporte ventilatorio es el más frecuentemente utilizado en todos los pacientes con Síndrome de Ondine <sup>(15)</sup>. Especialmente en los lactantes, sobre todo si necesitan ventilación durante 12 horas o más al día y cuando los periodos de sueño/vigilia no están bien establecidos <sup>(4)</sup>. Este método puede ser el mejor para lograr un correcto intercambio gaseoso y un mejor desarrollo neurocognitivo durante los primeros años de vida <sup>(15)</sup>.

También se emplea en niños más mayores que necesiten ventilación durante el día, con independencia del número de horas, y cuando la ventilación mediante mascarilla resulta insuficiente o inadecuada <sup>(4)</sup>.

Este método proporciona una ventilación eficaz, sobre todo cuando la vía área superior tiende a colapsarse. Esto último es frecuente en los pacientes con SHCC ya que no se manda la orden correspondiente para abrir estas zonas, al igual que no se manda la información necesaria a los músculos respiratorios. Aunque en ocasiones este problema puede solucionarse mediante ventilación con mascarillas, no siempre es posible, especialmente en niños, cuyas vías son más pequeñas <sup>(4)</sup>.

En los recién nacidos y en los niños se aconseja el uso de cánulas sin manguito para reducir el riesgo de traqueomalacia y para facilitar el habla con una válvula de habla o un tapón. Se pueden usar las cánulas con manguito, durante cortos periodos de tiempo, en niños con infecciones respiratorias graves de la vía respiratoria inferior puesto que se reduce la distensibilidad pulmonar <sup>(15)</sup>.

El tamaño de la cánula debe ajustarse a cada sujeto, escogiendo el menor tamaño posible que proporcione una correcta ventilación. Por tanto, se emplea un mayor tamaño conforme el niño crece <sup>(15)</sup>.

Este método puede presentar fugas. Si son pequeñas pueden ayudar al paciente con la fonación. Sin embargo, si estas van en aumento, queda comprometida la correcta ventilación, lo que puede suponer el cambio a un tubo de mayor calibre <sup>(4)</sup>.

Este método tiene ventajas e inconvenientes, siendo preciso su conocimiento para elegir el tratamiento más adecuado (*Tabla 2*) <sup>(15)</sup>.

Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventilación eficaz al inicio del estudio y durante las infecciones</li> <li>• Vía aérea asegurada</li> <li>• Fácil conexión y desconexión</li> <li>• Ventilación mecánica continua prolongada</li> <li>• Disminuye el espacio muerto y la resistencia de las vías respiratorias</li> <li>• Facilita la succión de secreciones</li> <li>• Evita las apneas obstructivas</li> <li>• Utiliza ventiladores portátiles que funcionan con baterías (favorece la movilidad)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventilación invasiva</li> <li>• Requiere atención especializada y entrenamiento prolongado</li> <li>• Atención diaria de la traqueotomía</li> <li>• Aumento de costes</li> <li>• Puede interferir con la alimentación</li> <li>• Riesgo de retrasos en el desarrollo de la fonación y el habla</li> <li>• Estigma potencial</li> <li>• Complicaciones: infecciones, decanulación accidental, obstrucción, granuloma, traqueomalacia, fístula traqueo-cutánea después de la decanulación</li> </ul>

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de la traqueostomía en el Síndrome de Hipoventilación Central Congénita, ajustado según Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, Garcia-Teresa MA, Peters J, et al.

Cabe mencionar que los pacientes portadores de traqueostomía tienen una mayor incidencia de infecciones respiratorias y parece aumentar el riesgo de muerte súbita <sup>(4)</sup>.

Los granulomas, complicación a tener en cuenta, pueden causar sangrado, dificultad en el cambio de tubo, imposibilidad de decanulación o muerte súbita por obstrucción total de la vía aérea. Por ello, es necesario la realización de una broncoscopia para diagnosticarlos precozmente, así como para evaluar el tamaño y posición de la cánula. Sin embargo, no se ha protocolizado la periodicidad de las mismas <sup>(38, 39)</sup>. Se recomienda su realización particular en los siguientes casos <sup>(15)</sup>:

- Antes de la decanulación.
- Ante la presencia de: sangrado de las vías respiratorias, episodios de contención de la respiración, dolor, cianosis o desaturación durante los cambios de cánula, sibilancias, infecciones recurrentes, intolerancia a una válvula del habla o cánula de traqueotomía obstruida, cambio en la calidad de la voz.
- A los niños pequeños en los dos primeros años de la traqueostomía.
- Después de cambiar el tamaño o el tipo de cánula, para verificar su posición mediante una traqueoscopia de fibra óptica simple.

Es posible el cambio a otros métodos de ventilación asistida en determinados pacientes y en determinados momentos <sup>(4)</sup>.

#### 4.7.2 Ventilación con mascarilla (VNI)

La VNI es de primera elección en niños y adultos con SHCC de inicio tardío y que además, solo necesitan soporte ventilatorio durante la noche <sup>(15)</sup>. Sin embargo, hay pacientes con SHCC de inicio neonatal que han recibido soporte ventilatorio con mascarilla sin necesitar nunca una traqueostomía <sup>(40)</sup>.

Este método requiere la cooperación del paciente (por lo que no suele ser de primera elección en niños pequeños), la presencia de una vía aérea normal y que solo se necesite asistencia ventilatoria durante la noche o que durante el día tenga estimulación del nervio frénico <sup>(15)</sup>.

Existen diferentes tipos de mascarillas: nasales, oronasales o faciales. Estas últimas reducen el riesgo de desarrollar hipoplasia facial y la presencia de fugas por la cavidad oral, aunque son más incómodas y conllevan un mayor riesgo de aspiración <sup>(4)</sup>. Es por este riesgo de desarrollar hipoplasia que se debe hacer un seguimiento maxilofacial de los portadores de mascarillas como modo de ventilación asistida <sup>(41)</sup>.

Su empleo conlleva una serie de ventajas e inconvenientes <sup>(4, 15)</sup>:

<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventilación no invasiva</li> <li>• Fácil manejo</li> <li>• Entrenamiento corto (facilita el alta domiciliaria)</li> <li>• Utiliza ventiladores portátiles que funcionan con baterías (favorece la movilidad)</li> <li>• Reduce la estigmatización, mejora la autoimagen</li> <li>• Permite el desarrollo del habla y del lenguaje</li> <li>• Reduce el riesgo de infecciones respiratorias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vía aérea no asegurada</li> <li>• Ventilación potencialmente ineficaz debido a fugas, obstrucción de las vías respiratorias superiores o asincronía</li> <li>• Peor adaptación de las mascarillas a bebés y niños pequeños</li> <li>• Difícil uso &gt;18 h/día</li> <li>• Necesidad de cooperación por riesgo de auto desconexión</li> <li>• Necesita un alto grado de vigilancia por parte del cuidador durante el sueño</li> <li>• Puede requerir intubación temporal cuando hay infección u otras complicaciones</li> <li>• Complicaciones: Conjuntivitis, sequedad bucal, distensión del estómago, úlceras por presión, aspiraciones, hipoplasia facial o deformación</li> </ul>

*Tabla 3.* Ventajas e inconvenientes de la ventilación mediante mascarilla en pacientes con Síndrome de Hipoventilación Central Congénita, ajustado según Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, Garcia-Teresa MA, Peters J, et al.

Como se ha comentado en el apartado anterior, los niños que tienen una traqueostomía como método de ventilación pueden hacer el cambio a la ventilación con mascarilla, cuando estos solo la necesiten durante el sueño. Se considera que el mejor momento para realizar este cambio es cuando el niño tiene alrededor de 10 años, e incluso 5-8 años si es cooperador <sup>(42)</sup>.

Aunque el modo de hacer este cambio depende del centro especializado dónde se esté tratando al niño, suele haber un periodo de transición en el que se mantiene la cánula pero desconectada de la ventilación. Además, se irá disminuyendo el calibre de la cánula <sup>(42)</sup>.

El paciente podrá irse a casa en este periodo de transición cuando se le haya estudiado la ventilación tanto con la mascarilla como con la cánula. Una vez se haya acostumbrado a este nuevo método se le realizará otro estudio, y si todo es correcto se podrá retirar la cánula. El cierre del estoma puede ocurrir de manera autónoma en los primeros días tras la retirada de la cánula o si no es así, habrá que realizar una intervención <sup>(4)</sup>.

El seguimiento ha de ser muy estrecho tras la decanulación <sup>(42)</sup>.

También puede abogarse por la decanulación en niños o adultos que necesiten ventilación durante la vigilia, en estos casos se combinará la ventilación con mascarilla durante el sueño y la estimulación de nervio frénico durante el día <sup>(4)</sup>.

### 4.7.3 Marcapasos diafragmático

El marcapasos diafragmático envía estímulos eléctricos al diafragma mediante electrodos, con el objetivo de generar su contracción e iniciar así la inspiración. Cuando el transmisor deja de emitir la señal, el diafragma se relaja comenzando la espiración pasiva <sup>(4)</sup>. Con este método conseguimos una respiración más fisiológica, puesto que la inspiración es inducida por una presión negativa <sup>(15)</sup>.

Contamos con dos tipos de marcapasos diafragmático:

- Marcapasos diafragmático directo: El dispositivo está directamente conectado al diafragma. Dada su reciente aparición, se dispone de escasa experiencia <sup>(4)</sup>.
- Marcapasos diafragmático o estímulo del nervio frénico: El dispositivo envía los estímulos al diafragma a través del nervio frénico. En adultos la estimulación es unilateral, mientras que en la población pediátrica es necesaria la estimulación bilateral para asegurar una ventilación adecuada <sup>(15)</sup>.

Este dispositivo puede provocar fatiga muscular, por lo que su uso no se recomienda más de 12-15 horas diarias. Por ello, este método se utiliza durante el día (muy cómodo, vida casi normal) y durante la noche, otro método de ventilación <sup>(4)</sup>.

En menores de 6 años, la combinación de traqueostomía y marcapasos diafragmático nos aporta una mayor estabilidad del volumen de ventilación pulmonar, de la saturación de oxígeno y de la presión espirada de CO<sub>2</sub>. Además, la retirada de la traqueostomía en estas edades suele complicarse con apneas obstructivas recurrentes durante el sueño, por fallo de las vías áreas superiores <sup>(15, 43)</sup>.

En niños mayores de 6 años, el intercambio de la cánula por el marcapasos diafragmático se lleva a cabo con el mismo procedimiento que se ha mencionado en el apartado anterior <sup>(19)</sup>. La presencia de obstrucción de las vías superiores puede corregirse aumentando el tiempo de inspiración y disminuyendo la fuerza de la misma. Si aun con todo el método falla, se recurrirá a la ventilación con mascarilla en última instancia <sup>(15)</sup>.

Algunos adolescentes mayores y adultos jóvenes que solo necesiten ventilación nocturna también pueden beneficiarse de este marcapasos. En niños pequeños con las mismas necesidades ventilatorias no se recomienda dado que los beneficios no superan los riesgos <sup>(43)</sup>.

Esta técnica está contraindicada en enfermedad pulmonar crónica grave, miopatía, estenosis traqueo-bronquial, parálisis diafragmática o edad menor a 1 año <sup>(4)</sup>. Por ello, antes de llevarse a cabo se ha de estimular al nervio frénico de manera transcutánea y comprobar la respuesta diafragmática <sup>(37)</sup>, así como un cuidadoso examen médico para excluir enfermedades neuromusculares, una radiografía de tórax y una traqueobroncoscopia <sup>(4)</sup>. Como contraindicaciones relativas se encuentran: apneas obstructivas del sueño, trastornos graves del comportamiento y obesidad <sup>(45)</sup>.

La combinación de este marcapasos con uno cardíaco es posible siempre y cuando, este último sea bipolar, para evitar interferencias con los electrodos monopolares del dispositivo diafragmático <sup>(4)</sup>.

El estimulador del nervio frénico tiene ventajas e inconvenientes en comparación con los otros métodos ventilatorios utilizados en el SHCC <sup>(4, 15)</sup>:

Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite la movilidad durante la ventilación.</li> <li>• Bienestar psicológico: el paciente es independiente y la respiración es más fisiológica.</li> <li>• Evita la deformación facial relacionada con la mascarilla</li> <li>• Posibilidad de decanulación, lo que reduce el riesgo de infecciones respiratorias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método invasivo: procedimiento quirúrgico para su implantación y recambio</li> <li>• Vía aérea no asegurada</li> <li>• Requiere centros médicos altamente experimentados</li> <li>• Tras la decanulación puede causar apnea obstructiva del sueño y requerir ventilación con mascarilla</li> <li>• Puede necesitar de una forma alternativa o adicional de soporte ventilatorio ante la presencia de enfermedades concomitantes</li> <li>• Puede haber fallos técnicos en el marcapasos</li> <li>• En algunos dispositivos no hay alarma para alertar al paciente o a los cuidadores del desacoplamiento de la antena y el receptor</li> <li>• Contraindicado en menores de 1 año</li> <li>• No se recomienda estimulación &gt; 12-16 h / día. Siendo necesario en muchas ocasiones un método adicional</li> </ul>

*Tabla 4.* Ventajas e inconvenientes del marcapasos diafrágico en el Síndrome de Hipoventilación Central Congénita, ajustado según Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, Garcia-Teresa MA, Peters J, et al.

### ***Procedimiento y complicaciones técnicas del dispositivo***

Para la implantación del marcapasos diafrágico es necesaria una intervención quirúrgica<sup>(15)</sup>.

Tras la implantación hay que esperar 10-14 días para empezar con la estimulación del nervio frénico. La primera estimulación no ha de durar más de 1-2 h/día, aumentando semanalmente este tiempo en 30-60 minutos. El objetivo es conseguir una oxigenación y ventilación adecuadas con el mínimo estímulo<sup>(15)</sup>.

Tanto el inicio como el control de la estimulación se han de llevar a cabo bajo monitorización médica, para realizar los cambios adecuados. Además, tanto familiares como pacientes se han de formar adecuadamente en el manejo de este dispositivo<sup>(15)</sup>.

Debe realizarse una evaluación hospitalaria tras 6 meses de la implantación, y posteriormente, una anual<sup>(15)</sup>.

El riesgo de infección postquirúrgica es de aproximadamente el 6%, si ocurre, es necesaria la retirada del implante y la colocación de uno nuevo. Durante el procedimiento puede haber una lesión mecánica del nervio frénico, aunque en la mayoría de las ocasiones, la parálisis frénica es transitoria. Esta incidencia varía según el centro, pero se estima que tiene lugar en alrededor del 2% de las intervenciones de este tipo<sup>(46, 47)</sup>.

Tras 10-15 años puede haber una rotura o defecto de aislamiento del cable entre receptor y electrodo, lo que requiere una nueva cirugía torácica para su recambio, retrasando la estimulación entre 2 y 6 semanas<sup>(15)</sup>.

#### 4.7.4 Ventilación de presión negativa (VPN)

Entre las posibilidades que proporcionan una presión negativa que haga posible la respiración se encuentran: coraza bifásica rígida, ventilador tipo coraza y ventilador tipo tanque o “pulmón de acero” que encierra parte del cuerpo debajo del cuello <sup>(15)</sup>.

En estos tipos de VPN, una bomba conectada produce presión negativa en el dispositivo que genera la expansión de la caja torácica, y por consiguiente, la inspiración <sup>(15)</sup>.

Debido a sus no despreciables inconvenientes es un método en desuso <sup>(15)</sup>:

Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ventilación no invasiva</li><li>• Evita la traqueostomía</li><li>• Fácil manejo</li><li>• Entrenamiento corto, facilitando el alta.</li><li>• Si se usa solo durante la noche, el paciente no tiene dispositivo durante el día</li><li>• Menor coste</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ventilación menos efectiva (fugas)</li><li>• Falta de portabilidad</li><li>• Puede aparecer apnea obstructiva del sueño que requiera ventilación con mascarilla</li><li>• Vía aérea no asegurada</li><li>• Puede causar aspiración en pacientes con trastornos de la deglución</li><li>• Puede generar dolor de espalda y/u hombros y dificultad para dormir relacionados con la posición supina</li><li>• Puede causar irritación de la piel y sensación de frío</li><li>• Puede requerir una forma alternativa o adicional de soporte de ventilación con la presencia de enfermedades concomitantes</li></ul>

Tabla 5. Ventajas e inconvenientes de la ventilación con presión negativa en el Síndrome de Hipoventilación Central Congénita, ajustado según Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, Garcia-Teresa MA, Peters J, et al.

#### 4.7.5 Vacunas

Además de las vacunas que entran en el calendario vacunal es recomendable que los pacientes con SHCC se pongan anualmente la vacuna de la gripe y la polisacárida antineumocócica, dado el riesgo que sufren de padecer infecciones respiratorias complicadas <sup>(4)</sup>.

En menores de 2 años también se aconseja poner Palivizumab, una inyección que proporciona anticuerpos contra el virus sincitial respiratorio (VSR), que puede ocasionar repercusiones graves en estos pacientes. Las inyecciones han de ponerse al inicio de temporada del VSR cada mes hasta final de temporada <sup>(4)</sup>.

#### 4.7.6 Embarazo

Idealmente el embarazo debería tener lugar tras recibir asesoramiento genético en pacientes con mutación *PHOX2B* conocida. Se les debe informar de la herencia de este síndrome, de las posibilidades de diagnósticos prenatal y de diagnóstico genético preimplantacional. El diagnóstico prenatal se aconseja especialmente para poder planificar las intervenciones postnatales tempranas que puede requerir el recién nacido, así como la posibilidad de atender al neonato en un centro de referencia <sup>(15)</sup>.

Durante el embarazo y el parto, las mujeres con SHCC pueden requerir mayor soporte ventilatorio. Además, hay que tener en cuenta que, tras una cesárea, el nervio frénico puede doler si lo estimulamos, por lo que se reemplazará la ventilación con marcapasos frénico por la ventilación con mascarilla durante unos días <sup>(15)</sup>.

## 4.9 Pronóstico

Se han documentado casos de SHCC que siguen vivos tras 40 años con soporte ventilatorio <sup>(48)</sup>.

Las causas de muerte suelen estar relacionadas con una ventilación subóptima que conlleva una hipoxemia e hipercapnia recurrentes, ya sea por mala adherencia al tratamiento o por errores en los ajustes de los dispositivos <sup>(48)</sup>.

Un pequeño subgrupo de las muertes en pacientes con SHCC se debe al consumo de sustancias sedantes. Siendo los adolescentes y adultos jóvenes un grupo de riesgo en este respecto <sup>(48)</sup>.

Además, el desarrollo de asistolia entre los individuos con un intervalo RR alargado es casusa potencial de muerte súbita en estos pacientes <sup>(12)</sup>.

## 4.10 Seguimiento

### 4.10.1 Domiciliario

Los pacientes han de controlar la saturación de O<sub>2</sub> mientras duermen, y si es posible la presión de CO<sub>2</sub> al final de la espiración. En los portadores de estimulador del nervio frénico además, deben monitorizar la SatO<sub>2</sub> en diferentes actividades diarias, especialmente en aquellas que requieran un aumento de la ventilación <sup>(4)</sup>.

Para el control de la SatO<sub>2</sub>, se suele utilizar un pulxioxímetro con alarma que se activa cuando los niveles de O<sub>2</sub> son bajos. En ocasiones serán falsas alarmas, pues es fácil que este se desconecte o no esté midiendo correctamente los valores de O<sub>2</sub> por algún motivo. Por ello, tanto el paciente como los cuidadores han de saber reconocer si se trata de una verdadera o de una falsa alarma, para poder actuar o no en consecuencia <sup>(4)</sup>.

Debido al riesgo potencial de complicaciones que tienen estos pacientes, tanto ellos como sus familiares o convivientes deben recibir una amplia formación en reanimación cardiopulmonar (RCP), gestión de vías respiratorias y manipulación del equipo ventilatorio empleado <sup>(15)</sup>.

Aunque el nivel de CO<sub>2</sub> suele medirse en el hospital, hay pacientes que cuentan con sus propios dispositivos en casa, lo que puede ayudar a conocer si hay que realizar alguna modificación de parámetros en el método de ventilación empleado <sup>(4)</sup>.

Los niveles de CO<sub>2</sub> se pueden obtener midiendo el CO<sub>2</sub> exhalado por la nariz o por la traqueostomía o mediante una sonda caliente colocada en la piel (CO<sub>2</sub> transcutáneo) <sup>(4)</sup>.

En cuanto al ejercicio físico, los pacientes deben evitar nadar debajo del agua, ya que pueden sufrir un descenso de la oxigenación y acabar desmayándose, con el riesgo que esto supone. Por lo que si un sujeto con SHCC está nadando, es francamente aconsejable que alguien afín a esta enfermedad le esté supervisando. Además, tendrán que tener una evaluación personal de su tolerancia al deporte, para conocer qué actividades deportivas pueden llevar a cabo.<sup>(1,3)</sup> Si bien, lo más recomendado de manera global (hay que individualizar cada caso) es realizar ejercicios de intensidad moderada con descansos frecuentes. Las actividades intensas están

desaconsejadas, ya que la compensación respiratoria de la acidosis tisular generada por el ejercicio puede no ser lo suficientemente eficaz y provocar disfunción autonómica, especialmente al acabar la actividad física<sup>(15)</sup>.

En cuanto a fármacos, se deben evitar los opioides y sedantes ya que pueden reducir la respiración<sup>(48)</sup>. Si su uso fuese necesario habría que considerar y planificar la ventilación asistida.

Cabe señalar que el alcohol es un agente sedante, y por lo tanto presenta un riesgo<sup>(46)</sup>. Además, se ha demostrado su estrecha relación con la muerte súbita en pacientes con SHCC<sup>(4)</sup>.

#### **4.10.2 Hospitalario**

El Síndrome de Ondine es una enfermedad rara, por ello es necesario realizar su seguimiento en un centro de referencia que gestione regularmente pacientes con esta afectación, que este familiarizado con el uso de ventilación domiciliaria, que tenga acceso frecuente a la unidad de cuidados intensivos del hospital y realice registros cardiorrespiratorios con regularidad<sup>(15)</sup>.

Los casos presentes dentro de la población pediátrica han de seguirse por pediatras, intensivistas y neumólogos. Todos ellos han de ser médicos experimentados, al igual que las enfermeras, fisioterapeutas, trabajadores sociales y psicólogos de los que estos pacientes van a hacer uso, pues han de ser capaces de ajustar el tratamiento según las necesidades individuales de cada paciente en cada momento determinado. Esto refleja la gran importancia que adquiere el seguimiento multidisciplinar en estos pacientes<sup>(15)</sup>.

Tras el diagnóstico, un pediatra o un neumólogo han de realizar un seguimiento estrecho para comprobar la transición del hospital al domicilio del paciente y la familia<sup>(15)</sup>.

El seguimiento varía en dependencia de la edad y de la sintomatología que presenten. El tipo y la periodicidad de los mismos vienen recogidos la *Tabla 6*<sup>(10, 15)</sup>.

Los pacientes con SHCC son complicados desde el punto de vista de un anestesista, pues la mayoría de anestésicos deprimen todavía más la ventilación. Por ello, siempre que se pueda, hay que usar anestesia regional<sup>(49)</sup>, agentes de corta duración o agentes volátiles (sevoflurano)<sup>(50)</sup>. Se ha visto que el propofol se puede usar de manera segura en procedimientos cortos o como inductor anestésico<sup>(51, 52)</sup>. Incluso usando los agentes recomendados, la supervisión ha de ser muy estrecha antes, durante y después de la intervención. Hay que controlar en todo este periodo el soporte ventilatorio, la gasometría, la presión arterial y la glucemia. Se recomienda la monitorización no invasiva del intercambio gaseoso, así como la ventilación pre y postoperatoria<sup>(49)</sup>. Por último, señalar que la necesidad de ventilación mecánica prolongada tras una sedación o anestesia puede ser el debut de un SHCC de aparición tardía<sup>(53)</sup>.

Seguimiento	Paciente	Frecuencia	Prueba	Objetivo
Ventilación espontánea y asistida	Todos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;1 años: cada 1-2 meses</li> <li>• 1-2 años: cada 2-6 meses</li> <li>• ≥2 años : anualmente</li> <li>• Ante la presencia de síntomas</li> </ul>	PSG o CRP que incluya SatO2 y CO2 al final de la espiración o transcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Evaluar la respiración espontánea en vigilia</li> <li>-Ajustar el método de ventilación en uso durante el sueño</li> </ul>
Traqueostomía	Todos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En niños cada 3-6 meses durante los 2 primeros años de la traqueostomía</li> <li>• Si desaturación, dolor, sangrado, episodios de contención de la respiración, infecciones recurrentes, intolerancia a la válvula del habla o traqueostomía obstruida o cambio en la voz</li> <li>• Después de cambiar el tamaño o el tipo de tubo</li> <li>• Antes de la decanulación</li> </ul>	Traqueobroncoscopia Traqueoscopia de fibra óptica simple	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Detectar complicaciones de la traqueotomía</li> <li>-Verificar la posición de la punta del tubo (traqueoscopia de fibra óptica simple)</li> </ul>
Crecimiento maxilofacial	Ventilación con mascarilla	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada 4-6 meses</li> <li>• Anualmente para pacientes mayores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Examinación por especialista</li> <li>-Pruebas de imagen si fuese necesario</li> </ul>	-Detectar deformaciones faciales
Sistema cardiovascular	Todos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anualmente</li> <li>• Si aparición de síntomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-ECGHolter 48-72 h</li> <li>-Ecocardiograma</li> </ul>	-Detectar arritmias o complicaciones de ventilación ineficaz
Respuesta al esfuerzo físico	> 6 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anualmente si necesidad de ventilación asistida en vigilia</li> <li>• Cada 2-3 años en pacientes con ventilación espontánea durante el día</li> </ul>	Prueba de ejercicio con bicicleta o cinta de correr	Comprobar intercambio gaseoso durante el esfuerzo físico
Sistema digestivo	Todos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada visita</li> </ul>	Antropometría, examen físico	Detectar enfermedad de Hirschsprung, dismotilidad, esofágica y/o intestinal
Ojos	Todos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;6 años: anualmente</li> <li>• &gt; 6 años: según oftalmólogo</li> </ul>	Pruebas oculares integrales	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Detectar trastornos visuales</li> <li>-Corrección de cristales</li> </ul>
Desarrollo neurológico	Todos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;2-3 años: cada 4-6 meses</li> <li>• &gt; 6 años: cada 2 años</li> <li>• Si presencia de trastornos, tanto como sea necesario</li> </ul>	Pruebas neurocognitivas integrales	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Detectar trastornos neurocognitivos</li> <li>-Evaluar necesidades educativas</li> </ul>
Endocrinología y metabolismo	Todos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una vez</li> <li>• Si presencia de trastornos, con tanta frecuencia como sea necesario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucemia de 24 h</li> <li>-Test de tolerancia oral a la glucosa</li> </ul>	Identificar el riesgo de hipo o hiperglucemia.
Tumores de la cresta neural	Genotipo 20/28-33 y NPARMs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;2 años: cada 6 meses</li> <li>• 2-7 años: cada 1-2 años</li> <li>• &gt; 7 años: según protocolos oncológicos locales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Imágenes de tórax y abdomen</li> <li>-Radiografía de riñón, uréter y vejiga</li> <li>-RNM de cuerpo entero si fuese necesario</li> </ul>	Detectar tumores en la cresta neural
Desregulación autonómica	> 6 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si presencia de síntomas</li> </ul>	-Respiración profunda, maniobra de Valsalva, factores de estrés térmico	Evaluar la desregulación autonómica

Tabla 6. Seguimiento en pacientes con Síndrome de Hipoventilación Central, adaptado según Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, Garcia-Teresa MA, Peters J, et al. y Weese-Mayer DE, Rand CM, Zhou A, Carroll MS, Hunt CE.

\* CRP, registro cardiorrespiratorio ; NPARM, mutación no debida a repetición de polialaninas; PSG, polisomnografía.

## **5. Caso Clínico**

### **5.1 Enfermedad actual**

Recién nacido de 48 horas de vida que presenta escaso esfuerzo respiratorio, cianosis, succión débil e hipotonía. Ingresado en la UCI neonatal desde el nacimiento por la presencia de bajadas de saturación acompañados de bradicardia, sin taquipnea ni trabajo respiratorio, siendo necesario el uso de oxigenoterapia.

Antecedentes personales y familiares: Edad gestacional al nacimiento de 40 semanas, parto eutócico, Test de Apgar 9/10, peso al nacimiento 2965g. Presencia de polihidramnios leve en semana 20. Resto no relevante.

### **5.2 Exploración física**

En la exploración física se aprecia mala perfusión periférica, hipotonía generalizada con escasa actividad espontánea, fontanela anterior normotensa. Los reflejos osteotendinosos están presentes y los reflejos neonatales disminuidos. Presenta un tórax normoconfigurado con respiración superficial. En la auscultación cardiopulmonar presenta tonos rítmicos, sin soplos e hipoventilación generalizada. En la exploración oftalmológica destaca ptosis del párpado superior izquierdo que mejora con la succión, compatible con un Síndrome de Marcus Gunn. Resto de la exploración normal.

### **5.3 Evolución clínica**

El paciente se encuentra hipotónico con escaso esfuerzo respiratorio a pesar de oxigenoterapia con  $FiO_2$  de 0,9. En los controles gasométricos presenta una acidosis respiratoria grave con cifras de  $pCO_2$  indetectables por presencia de valores superiores al rango de medida y un pH de 6,93. Por este motivo se decide iniciar ventilación mecánica no invasiva (BiPAP) sin mejoría clínica, procediéndose a la intubación orotraqueal y a la ventilación mecánica con lo que mejora la actividad espontánea, el tono muscular y la perfusión periférica. A las 4 horas se realiza control gasométrico cuyas cifras se han normalizado ( $pCO_2$  36,8 mmHg; pH 7,45;  $HCO_3$  25,5 mmol/L; EB 2,1 mmol/L;  $SatO_2$  98%  $FiO_2$  0,3).

Durante el sueño profundo se observan respiraciones muy superficiales con bradicardia, bradipnea, disminución de la saturación de oxígeno y retención de  $CO_2$ , que se corrigen con la vigilia y el llanto.

Se decide instaurar antibioterapia empírica hasta comprobar la negatividad de los cultivos microbiológicos y normalidad de los reactantes de fase aguda. Hemograma y bioquímica en rangos de normalidad. Serologías en LCR de VEB, CMV, CHS y VVZ negativas. Serologías en suero de toxoplasma, lúes, rubeola, VHB, VHC, VIH, CMV, VHS, parvovirus B19 negativas.

Se instaura nutrición enteral por sonda nasogástrica (SNG) complementando con nutrición parenteral los dos primeros días debido a mala tolerancia oral. Progresivamente va tolerando adecuadamente la nutrición enteral con SNG inicialmente a débito continuo y posteriormente de forma fraccionada.

La evolución clínica del paciente hace sospechar del posible diagnóstico de Síndrome de Ondine o Síndrome de Hipoventilación Central Congénita. Se solicitan los siguientes exámenes complementarios para descartar otras causas:

- Estudio metabólico: glucemia, lactato en sangre y en LCR, amonio, aminoácidos en sangre y en LCR, ionograma, magnesio y cuerpos cetónicos en sangre en rangos de normalidad para su edad. Cribado neonatal normal.
- Estudio de infección: negativo
- Ecografía transfontanelar: Normal
- RNM cerebral: Buena diferenciación sustancia blanca-sustancia gris. Patrón de mielinización normal. Sistema ventricular y surcos de convexidad dentro de los límites de normalidad, No se evidencian áreas de restricción significativa de la difusión hídrica.
- Fondo de ojo: Normal
- EEG: Normal
- Equilibrio ácido base durante el sueño: Acidosis respiratoria ( $pCO_2 > 60$  mmHg).
- Ecocardiografía: Foramen oval permeable
- ECG- Holter: Ritmo sinusal con FC media de 155 lpm, sin trastornos de la conducción auriculoventricular, sin extrasístoles ni arritmias mantenidas.
- Estudio genético de Prader Willi y Steinert: Negativos.

Se realiza estudio molecular (PHOX2B) que confirma el diagnóstico de sospecha: Portador heterocigótico de un alelo expandido de 26 repeticiones GCN.

A los 19 día de vida se extuba definitivamente al paciente colocándole ventilación no invasiva con BiPAP, que es bien tolerada. La función respiratoria se mantiene estable con controles gasométricos adecuados.

Tras ser extubado el neonato realiza las tomas por succión directa con buena tolerancia, aunque, en ocasiones precisa oxígeno suplementario durante las tomas. Permanece con lactancia materna exclusiva con adecuada ganancia ponderal.

El paciente es dado de alta a los 49 días de vida con ventilación no invasiva (BiPAP). En el momento del alta presenta exploración neurológica con buen tono muscular, reflejos osteotendinosos presentes, contacta con entorno y responde a estímulo sonoro.

#### 5.4 Seguimiento tras el alta hospitalaria

**Oftalmología:** A los 3 meses de edad es valorado por el servicio de Oftalmología observándose buena percepción de la luz aunque con seguimiento dudoso en muchos momentos, un Síndrome de Marcus Gunn y un fondo de ojo normal.

**Otorrinolaringología:** A los 5 meses es visto por el servicio de Otorrinolaringología para realizar screening auditivo. Entre los antecedentes personales cabe destacar otoemisiones acústicas al nacimiento negativas, CMV negativo y potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) con respuesta onda V a 80 dB. Para descartar posible hipoacusia se realizan potenciales de estado estable (PAEE) con resultados normales y nuevos PEATC con respuesta onda V hasta 40 dB en ambos oídos.

**Neuropediatría:** A los 7 meses es valorado por neuropediatría por retraso motor. En la exploración física destaca hipotonía axial, sostén cefálico con tambaleo e inicio de sedestación con apoyo, pero a los pocos segundos se cae. En extremidades presenta mejor tono, con buena movilidad espontánea y reflejos osteotendinosos vivos sin aumento del área reflexógena. La impresión diagnóstica es de retraso psicomotor con importante hipotonía de debut neonatal.

**Cirugía pediátrica:** A los 7 meses tiene consulta con cirugía pediátrica por presentar estreñimiento desde el nacimiento. Tacto rectal con ano hipertónico y ampolla vacía. Se realiza nursing (enemas de suero fisiológico con sondas rectales) con salida de deposición muy abundante. Se realiza enema opaco donde no se aprecia una clara zona transicional (dudosa en unión rectosigmoidea) y se identifica un sigma redundante con molde de contenido fecal en su interior. Sigma, colon descendente y pequeño segmento del transversal muestran escasa haustración.

Se pone en lista de espera quirúrgica para biopsia rectal por succión, ante sospecha de enfermedad de Hirschsprung.

**UCI Pediátrica:** A los 7 meses de edad es ingresado en la UCI pediátrica por saturaciones bajas en el contexto de una bronquiolitis aguda. Se realiza una polisomnografía con BiPAP durante toda la noche: Hipoventilación con una media de CO<sub>2</sub> de 52 mmHg, con aumento muy marcado durante el sueño profundo (llegando a 93 mmHg) y con hipoxemia progresiva que se controla con el aporte de oxígeno (hasta 5 L). Por ello se aprovecha el ingreso para la optimización de la ventilación no invasiva. Se decide continuar con BiPAP y nueva polisomnografía en 2-3 meses.

**Cardiología:** A los 7 meses de edad es visto por Cardiología Pediátrica por detectar en un ECG-Holter una pausa sinusal sin latido de escape de 3500 milisegundos coincidiendo con el sueño. En la exploración física no se aprecian soplos y los tonos y pulsos son normales. Se le realiza un ECG donde se observa: ritmo sinusal, FC 118 lpm, ejes y voltajes normales, no alteraciones de la repolarización ni del segmento ST. También se realiza un ecocardiograma donde se aprecian cuatro venas pulmonares drenando en aurícula izquierda. Resto de la exploración normal. Se procede a la implantación de marcapasos epicárdico VVI Vitatron.

**Momento actual:** El paciente tiene 1 año y un mes de edad, continúa en seguimiento por los especialistas que se han comentado anteriormente y mantiene ventilación no invasiva con BiPAP.

## 6. Consideraciones finales

-Dado que el Síndrome de Ondine es una enfermedad congénita rara, han de descartarse otras patologías que producen apnea.

-Aunque la mayor parte de las mutaciones que producen este síndrome son de novo, es importante realizar un estudio genético de los progenitores.

-El manejo de la ventilación pulmonar ha de individualizarse en dependencia de la clínica del paciente así como de las preferencias de este o de sus familiares y del criterio de los especialistas que lleven el caso.

-Es fundamental llevar a cabo un tratamiento y un seguimiento multidisciplinar.

## 7. Presentación Power Point

### Recién nacido con Síndrome de Ondine

Sonia Zúñiga Quílez  
Tutor: Gerardo Rodríguez Martínez



### Caso clínico

- Recién nacido, parto eutócico
- Antecedentes personales y familiares:
  - Edad gestacional 40 s
  - Test Appgar 9/10
  - Peso al nacimiento 2965g
  - Talla al nacimiento 52cm
- Escaso esfuerzo respiratorio, cianosis, hipotonía.
- Bajadas de SatO2 + bradicardia + apneas → Oxigenoterapia

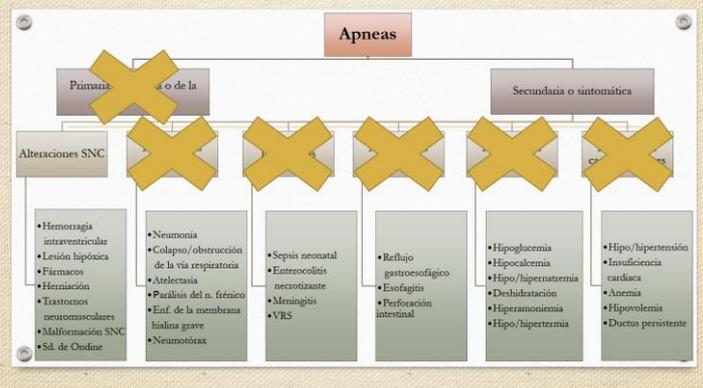
### Caso clínico

- Exploración física
  - Hipotonía generalizada
  - Escasa actividad espontánea
  - Fontanela anterior normotensa
  - Reflejos osteotendinosos presentes, reflejos neonatales disminuidos
  - Tonos rítmicos, sin soplos
  - Hipoventilación generalizada



### Pruebas complementarias

- Estudio metabólico
  - RNM cerebral
  - Fondo de ojo
  - EEG
  - Ecografía abdominal y transfontanelar
  - Radiografía de tórax
  - Ecocardiografía y ECG- Holter
- Equilibrio ácido base durante el sueño: Acidosis respiratoria (pCO2 >60 mmHg).
- Estudio de infección
  - Estudio genético de Prader Willi y Steinert
- Normal
- Negativos



## Sd. de Ondine o Sd. de Hipoventilación Central Congénita

★ Ausencia del control central de la respiración y disfunción del SNA

### Etiología

- Mutación en el gen PHOX 2B
- Genotipo normal 20/20 vs Genotipo mutado 20/25-33
- Mutación de novo 75% vs Padres portadores 25%
- Mayor nº de repeticiones = Más sintomatología y más complicaciones

Orphanet Journal of Rare Diseases 2017  
Jiao H, Ogiue T, Shirai A, Yamada K, Hirayama K, 2016  
Wiese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Cecchetti I, Kerns TG, Loughman DA, Tsang H. Sobresviviendo de síndrome de hipoventilación central congénita. ATS. 2010.  
Wiese-Mayer DE, Raad CM, Zhou A, Castoll M, Hunt CE. 2017.

## Sd. de Ondine: Clínica

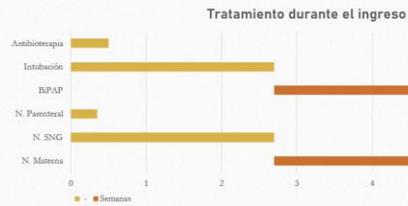
Respiratoria	Cardiovascular	Digestiva	Nerviosa	Ocular y Auditiva
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoventilación leve durante el sueño y respiración normal durante el día</li> <li>....</li> <li>Hipoventilación grave durante el día y ausencia de respiración durante el sueño</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bradicardia</li> <li>↓</li> <li>Pausas sinusales</li> <li>↓</li> <li>Paro cardíaco</li> <li>↓</li> <li>Muerte súbita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de Hirschprung</li> <li>Reflujo gastroesofágico</li> <li>Trastornos de motilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bajo tono muscular y/o retraso en el desarrollo motor</li> <li>Aprendizaje lento</li> <li>Crisis epilépticas</li> <li>Tumores de la cresta neural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastornos oculares</li> <li>Reactividad pupilar a la luz disminuida</li> <li>Anisocoria</li> <li>Sd. de Marcus Gunn</li> <li>Estabismo</li> <li>Problemas de audición</li> </ul>

Orphanet Journal of Rare Diseases 2012  
Wiese-Mayer DE, Raad CM, Zhou A, Castoll M, Hunt CE. 2017.  
Bédou B et al. 2020.  
Rehman J, Kerns TG, Pitzer LA. 2018.

## Resultado gen PHOX-2B

Portador heterocigótico  
Genotipo 20/26

## Caso clínico: Evolución



## Caso clínico: Seguimiento

### Oftalmología

- Buena percepción de la luz
- Seguimiento dudoso
- Sd. Marcus Gunn
- Fondo de ojo normal

### Otorrinolaringología

- Al nacimiento:
  - OEA negativas
  - PEATC onda V a 80 dB
- A los 5 meses:
  - PAEE normal
  - PEATC onda V a 40 dB

### Neuropediatría

- Hipotonía axial
- Sostén cefálico con tambaleo
- Inicio de sedestación con apoyo
- Reflejos osteotendinosos vivos
- Retraso psicomotor con importante hipotonía de debut neonatal

## Caso clínico: Seguimiento

### Cirugía pediátrica

- Estreñimiento
- TR con seno hipertónico y ampolla vacía
- Nusung con deposición abundante
- Enfermedad de Hirschsprung?

### UCI pediátrica

- Bronquiolitis aguda
- Hipoventilación e hipoxemia
- Optimización de BiPAP

### Cardiología

- Pausa sinusal sin latido de escape
- Marcapasos epicárdico VVI

## Caso clínico: Momento actual

- 1 año y 1 mes de edad
- Modo de ventilación BiPAP

### Ventilación con mascarilla

- Vía aérea no asegurada
- Fugas, obstrucción de las vías respiratorias superiores o asincronía
- Dificil uso >18 h/día
- Alto grado de vigilancia nocturna por parte del cuidador
- Puede requerir intubación temporal si infección u otras complicaciones
- Complicaciones: Conjuntivitis, sequedad bucal, distensión del estómago, úlceras por presión, aspiraciones, hipoplasia facial o deformación.
- Ventilación no invasiva
- Fácil manejo
- Ventiladores portátiles (favorece la movilidad)
- Reduce la estigmatización, mejora la autoimagen
- Reduce el riesgo de infecciones respiratorias

Ophthalmic Journal of Rare Diseases. 2012  
Ophthalmic Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd, 2020  
Ramesh P, Bose P, Samanth M. 2008.

## Tratamientos alternativos

### Ventilación con presión positiva mediante traqueostomía

- Eficaz durante las infecciones
- Vía aérea asegurada
- Ventilación continua prolongada
- Evita las apneas obstructivas
- Utiliza ventiladores (favorece la movilidad)
- Ventilación invasiva
- Entrenamiento prolongado
- Atención diaria de la traqueostomía
- Interferencia con la alimentación, la fonación y el habla
- Estigma potencial
- Complicaciones: infecciones, obstrucción, granuloma, traqueomalacia.

### Marcapasos diafragmático

- Método invasivo
- Vía aérea no asegurada
- Puede necesitar una forma alternativa de soporte ventilatorio si enfermedades concomitantes
- Puede haber fallos técnicos de 1 año
- No se recomienda estimulación > 12-16 h / día
- Movilidad durante la ventilación.
- Respiración más fisiológica.
- Posibilidad de decamitación, lo que reduce el riesgo de infecciones respiratorias

Ophthalmic Journal of Rare Diseases. 2012  
Ophthalmic Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd, 2020  
Yalita T, Cao AG, Thompson DM, Kaber R, Lavin JM, Nossah SH, et al. 2019  
Sivas Y, Zhou A, Jemmes JJ, Berr-Karim EM, Yu M, Zhou L, et al. 2019.

## Caso clínico: Seguimiento posterior

Polisomnografía en <2 años cada 2-6 meses y en >2 años anual.

Ecocardiografía

**MULTIDISCIPLINAR**

Oftalmología: 1 año hasta los 6 años, después a demanda.

Prueba de ejercicio en >6 años cada 2-3 años.

Wenke-Meyer DE, Rastel CM, Zhou A, Ciardi MS, Hunt CE. 2017.  
Ophthalmic Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd, 2020.

## 5. Bibliografía

1. Algar OG, Anders J, Goldstein M, Doyon S, Custer J, Sacco MJ, et al. Manual Harriet Lane de Pediatría. Vol. 20, Journal of Chemical Information and Modeling. 2015. P. 426-7.
2. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB SB. Nelson Tratado de pediatría. En: Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. p. 775-6.
3. Rodríguez JP, Lafuente MC, Torres AMS. Apnea en el periodo neonatal. Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría (2002): 37.
4. Folleto de información para pacientes y cuidadores [Internet]. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012 [citado 3 de febrero de 2021]. p. 1-76. Disponible en: [http://www.ichsnetwork.eu/upload/gaslini\\_ondine/gestionedocumentale/EUCHS\\_BOOKLET\\_v1.2\\_nov2012\\_SPA\\_translated\\_nov2013\\_ag\\_784\\_2605.pdf](http://www.ichsnetwork.eu/upload/gaslini_ondine/gestionedocumentale/EUCHS_BOOKLET_v1.2_nov2012_SPA_translated_nov2013_ag_784_2605.pdf)
5. Sugar O. En busca de la maldición de Ondine. JAMA. 1978; 240 : 236–7.
6. García Cabrera, L., Rodríguez Reyes, O., & Rodríguez Carballosa OB. Regulación de la respiración: organización morfofuncional de su sistema de control. Medisan. 2011;15(4):558-67.
7. Trang H, Dehan M, Beaufile F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C. El registro francés del síndrome de hipoventilación central congénita: datos generales, fenotipo y genotipo. Pecho. 2005a; 127: 72–9.
8. Arai H, Otagiri T, Sasaki A, Umetsu K, Hayasaka K. Expansión de polialanina de PHOX2B en el síndrome de hipoventilación central congénita: rs17884724: A> C se asocia con expansión de 7-alanina. J Hum Genet. 2010; 55 (1): 4–7. <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.109>.
9. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H., Subcomité de síndrome de hipoventilación central congénita ATS. Declaración de política clínica oficial de ATS: síndrome de hipoventilación central congénita: base genética, diagnóstico y tratamiento. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181 : 626–44.
10. Weese-Mayer DE, Rand CM, Zhou A, Carroll MS, Hunt CE. Síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS): una historia de éxito de cabecera a banco para avanzar en el diagnóstico y el tratamiento tempranos y mejorar la supervivencia y la calidad de vida. Pediatr Res. 2017; 81 : 192-201.
11. Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H, Nordenskjold A, Laudier B, Svensson PJ, Uhrig S, Cole T, Niemann S, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S, Amiel J. El genotipo PHOX2B permite la predicción de riesgo de tumor en el síndrome de hipoventilación central congénita. Soy J Hum Genet. 2005; 76 : 421–6.
12. Antic NA, Malow BA, Lange N, McEvoy RD, Olson AL, Turkington P, et al. Síndrome de hipoventilación central congénita confirmada por mutación de PHOX2B: presentación en la edad adulta. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174 : 923–7.
13. Hernandez-Miranda LR, Ibrahim DM, Ruffault PL, Larrosa M, Balueva K, Müller T, et al. La mutación en LBX1 / Lbx1 impide la transcripción factor de cooperatividad y causa hipoventilación congénita en humanos y ratones. Proc Natl Acad Sci US A. 2018; 115: 13021–6.

- 14.** Spielmann M, Hernandez-Miranda LR, Ceccherini I, Weese-Mayer DE, Kragesteen BK, Harabula I, et al. Las mutaciones en MYO1H causan una forma recesiva de hipoventilación central con disfunción autonómica. *J Med Genet.* 2017; 54: 754–61.
- 15.** Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, Garcia-Teresa MA, Peters J, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome [Internet]. Vol. 15, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd; 2020 [citado 2 de febrero de 2021]. p. 1-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01460-2>.
- 16.** Rand CM, Yu M, Jennings LJ, Panesar K, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. El mosaicismo de la línea germinal de la mutación PHOX2B explica la recurrencia familiar del síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS). *Am J Med Genet A.* 2012; 158A : 2297-301.
- 17.** Weese-Mayer DE, Rand CM, Khaytin I, Slattery S, Yap KL, Marazita LM et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Princ Pract Pediatr Sleep Med Second Ed* [Internet]. 2021;301-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1427/>
- 18.** Carroll MS, Patwari PP, Kenny AS, Brogadir CD, Stewart TM, Weese-Mayer DE. Quimiosensibilidad residual a desafíos ventilatorios en el síndrome de hipoventilación central congénita genotipada. *J Appl Physiol.* 2014; 116 : 439–50.
- 19.** Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Síndrome de hipoventilación central congénita: el genotipo PHOX2B determina el riesgo de muerte súbita. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43 (1): 77–86.
- 20.** Trang H, Boureghda S, Denjoy I, Alia M, Kabaker M. BP de 24 horas en niños con síndrome de hipoventilación central congénita. *Pecho.* 2003; 124 (4): 1393–9.
- 21.** Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. Guías de la ESC de 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca. *Europ Heart J.* 2013; 34: 2281–329.
- 22.** Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR. Guía 2018 ACC / AHA / HRS sobre la evaluación y el tratamiento de pacientes con bradicardia y retraso de la conducción cardíaca. *JACC.* 2019; 74: e51–156.
- 23.** Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Síndrome de hipoventilación central congénita: el genotipo PHOX2B determina el riesgo de muerte súbita. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43 : 77–86.
- 24.** Broch A, Trang H, Montalva L, Berrebi D, Dauger S, Bonnard A. Síndrome de hipoventilación central congénita y enfermedad de Hirschsprung: una revisión retrospectiva del Centro de Registro Nacional Francés en 33 casos. *Cirugía J Ped.* 2019; 54: 2325–30.
- 25.** Faure C, Viarme F, Cargill G, Navarro J, Gaultier C, Trang H. Motilidad esofágica anormal en niños con síndrome de hipoventilación central congénita. *Gastroenterología.* 2002; 122: 1258–63.
- 26.** Böhm B et al. J función neurocognitiva y calidad de vida con síndrome de hipoventilación central congénita. *Trastorno de la medicación del sueño.* 2020; 6 (1): 1097.
- 27.** Zelko FA, Nelson MN, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Síndrome de hipoventilación central congénita: funcionamiento neurocognitivo en niños en edad escolar. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45 (1): 92–8.

- 28.** Zelko FA, Stewart TM, Brogadir CD, Rand CM, Weese-Mayer DE. Síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS): déficits cognitivos más amplios revelados por los controles de los padres. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53 : 492–7.
- 29.** Charnay AJ, Antisdell-Lomaglio JE, Zelko FA, Rand CM, Le M, Gordon SC, Vitez SF, Tse JW, Brogadir CD, Nelson MN, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS): neurocognición ya reducida en niños en edad preescolar. *Pecho.* 2016; 149 : 809-15.
- 30.** Goldberg DS, Ludwig IH. Síndrome de hipoventilación central congénita: hallazgos oculares en 37 niños. *J Pediatr Ophthalmol Estrabismo.* 1996; 33: 175–80.
- 31.** Bishara J, Keens TG, Pérez IA. La genética del síndrome de hipoventilación central congénita: implicaciones clínicas. *Appl Clin Genet.* 2018; 11 : 135–44.
- 32.** Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Síndrome de hipoventilación central congénita: mutaciones y fenotipo de PHOX2B. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174 : 1139–44.
- 33.** Heide S, Masliah-Planchon J, Isidor B, et al. Fenotipo oncológico de tumores neuroblásticos periféricos asociados con mutaciones de expansión repetidas de PHOX2B no polialanina. *Cáncer de sangre pediatra.* 2016; 63: 71–7 <https://doi.org/10.1002/pbc.25723> .
- 34.** Kasi AS, Kun SS, Keens TG, Pérez IA. Adulto con mutación PHOX2B y síndrome de hipoventilación central congénita de inicio tardío. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14 (12): 2079–81.
- 35.** Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. Fallo del control automático de la ventilación (la maldición de Ondina). Informe de un niño nacido con este síndrome y revisión de la literatura. *Medicina (Baltimore).* 1970; 49 (6): 487–504.
- 36.** Schirwani S, Pysden K, Chetcuti P, Blyth M. La carbamazepina mejora los episodios apneicos en el síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS) con una nueva mutación sin sentido del exón 1 de PHOX2B. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13: 1359–62.
- 37.** Straus C, Trang H, Becquemin MH, Touraine P, Similowski T. Recuperación de quimiosensibilidad en el síndrome de la maldición de Ondine en tratamiento con desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010; 171: 171–4.
- 38.** Gergin O, Adil E, Kawai K y col. Vigilancia de rutina de las vías respiratorias en pacientes pediátricos con traqueotomía. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017; 97: 1–4.
- 39.** Richter A, Wenhua D, Ongkasuwan J. Laringoscopia directa y broncoscopia de vigilancia en niños con traqueotomías. *Laringoscopio.* 2015; 125: 2393–7.
- 40.** Ramesh P, Boit P, Samuels M. Ventilación con máscara en el manejo temprano del síndrome de hipoventilación central congénita. *Arch Dis Child.* 2008; 93: F400–3.
- 41.** Roberts SD, Kapadia H, Greenlee G, Chen ML. Cambios faciales y dentales asociados con la presión nasal positiva en las vías respiratorias en niños con apnea obstructiva del sueño y afecciones craneofaciales. *J Clin Sleep Med.* 2016; 12 (4): 469–75.
- 42.** Sachdev A, Ghimiri A, Gupta N, Gupta D. Broncoscopia flexible previa a la decanulación en niños traqueostomizados. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33: 1195–200.
- 43.** Valika T, Chin AC, Thompson DM, Kabre R, Lavin JM, Neault SH, et al. La obstrucción de las vías respiratorias durante el sueño debido a la estimulación del diafragma impide la

decanulación en niños pequeños con síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS). *Respiración*. 2019; 98 : 263–7.

**44.** Wang A, Kun S, Diep B, Davidson Ward SL, Keens TG, Pérez IA. Apnea obstructiva del sueño en pacientes con síndrome de hipoventilación central congénita ventilados mediante estimulación diafragmática sin traqueotomía. *Clin Sleep Med*. 2018; 14 (2): 261–4 <https://doi.org/10.5664/jcsm.6948> .

**45.** Sivan Y, Zhou A, Jennings LJ, Berry-Kravis EM, Yu M, Zhou L, et al. Síndrome de hipoventilación central congénita: enfermedad grave causada por la coexistencia de dos variantes de PHOX2B heredadas por separado de familiares asintomáticos. *Am J Med Genet A*. 2019; 179 (3): 503–6.

**46.** Chen ML, Tablizo MA, Kun S, Keens TG. Marcapasos de diafragma como tratamiento para el síndrome de hipoventilación central congénita. *Dispositivos Expert Rev Med*. 2005; 2 (5): 577–85.

**47.** Weese-Mayer DE, Morrow AS, Brouillette RT, Ilobawi MN, Hunt CE. Estimulación de diafragma en bebés y niños. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139: 974–9.

**48.** Chen ML, Turkel SB, Jacobson JR, Keens TG. Consumo de alcohol en el síndrome de hipoventilación central congénita. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41 : 283–5.

**49.** Strauser LM, Helikson MA, Tobias JD. Atención anestésica para el niño con síndrome de hipoventilación alveolar central congénita (la maldición de Ondine). *J Clin Anesth*. 1999; 11 (5): 431–7. [https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(99\)00073-2](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(99)00073-2) .

**50.** Ishibashi H, Umezawa K, Hayashi S, Shibutani K. Manejo anestésico de un niño con síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS, la maldición de Ondine) para el tratamiento dental. *Anesth Prog*. 2004; 51 (3): 102–4.

**51.** Basu SM, Chung FF, AbdelHakim SF, Wong J. Consideraciones anestésicas para pacientes con síndrome de hipoventilación central congénita: una revisión sistemática de la literatura. *Anesth Analg*. 2017; 124: 169–78.

**52.** Niazi A, Kirkwood A, Amin R. OrphanAnesthesia Guidelines for Anesthesia in CCHS. 2014. Consultado en [orphananesthesia.eu](http://orphananesthesia.eu) el 25 de enero de 2020.

**53.** Mahfouz AK, Rashid M, Khan MS, Reddy P. Síndrome de hipoventilación central congénita de aparición tardía después de la exposición a anestesia general. *Can J Anaesth*. 2011; 58 (12): 1105–9.