



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



CASO CLÍNICO

Síndrome de hipoventilación alveolar central congénita



Edwin Hernando Herrera-Flores, Alfredo Rodríguez-Tejada,
Martha Margarita Reyes-Zúñiga, Martha Guadalupe Torres-Fraga,
Armando Castorena-Maldonado y José Luis Carrillo-Alduenda*

Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México D.F., México

Recibido el 31 de marzo de 2015; aceptado el 2 de julio de 2015

Disponible en Internet el 19 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Síndrome de hipoventilación alveolar central congénita;
Trastorno pediátrico del sueño relacionado con la respiración;
Gen *PHOX2B*

Resumen

Introducción: El síndrome de hipoventilación alveolar central congénita (SHACC) es un raro trastorno respiratorio del dormir, aunque cada vez más frecuentemente diagnosticado en clínicas de sueño y servicios de neumología pediátrica. Si bien se desconoce su epidemiología, en la literatura médica existen cerca de 300 casos reportados, y su incidencia es de 1 caso por cada 200,000 recién nacidos vivos. Se caracteriza por hipoventilación alveolar que se presenta o empeora durante el sueño. Es secundario a la disminución/ausencia de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia o hipoxemia, y en el 90% de los casos es debido a una mutación tipo PARM del gen *PHOX2B*. Su tratamiento incluye ventilación mecánica y marcapasos diafragmático. Si la terapéutica no se inicia en forma temprana, el paciente desarrollará insuficiencia respiratoria crónica, hipertensión arterial pulmonar, *cor pulmonale* y la muerte.

Casos clínicos: Se presentan tres casos de SHACC diagnosticados, tratados y en seguimiento en la Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Conclusiones: El diagnóstico temprano es importante para el inicio del soporte ventilatorio, y para prevenir el desarrollo de complicaciones y reducir la mortalidad.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Congenital central alveolar hypoventilation syndrome;

Congenital central alveolar hypoventilation syndrome

Abstract

Background: Congenital central alveolar hypoventilation syndrome (CCAHS) is a rare sleep-related breathing disorder. Although increasingly frequently diagnosed in sleep clinics and pediatric pulmonology services, its epidemiology is not known. There are about 300 reported

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlcarillo14@hotmail.com (J.L. Carrillo-Alduenda).

Pediatric
sleep-related
breathing disorder;
PHOX2B gene

cases reported in the literature with an incidence of 1 case per 200,000 live births. CCAHS is characterized by alveolar hypoventilation that occurs or worsens during sleep and is secondary to a reduction/absence of the ventilatory response to hypercapnia and/or hypoxemia. In 90% of the cases it is due to a PARM-type mutation of the *PHOX2B* gene. Treatment includes mechanical ventilation and diaphragmatic pacemaker. If therapy is not initiated promptly the patient can evolve to chronic respiratory failure, pulmonary hypertension, *cor pulmonale* and death.

Case reports: In this paper we present three cases of CCAHS diagnosed, treated and followed up at the Sleep Disorders Clinic of the National Institute of Respiratory Diseases in Mexico.

Conclusions: Early diagnosis is important to initiate ventilatory support so as to prevent any complications and to reduce mortality.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

El síndrome de hipoventilación alveolar central congénita (SHACC) es un padecimiento raro caracterizado por hipoventilación alveolar que se presenta o empeora durante el sueño. Esta hipoventilación es secundaria a la disminución o ausencia de respuesta ventilatoria a la hipercapnia o hipoxemia. Por definición, no debe ser consecuencia de enfermedades específicas del sistema nervioso central, neuromusculares, metabólicas, pulmonares, cardíacas u otras lesiones que expliquen la hipercapnia¹. El espectro de la enfermedad varía, y aunque la mayoría de los casos se diagnostican en el periodo neonatal, se han descrito casos de inicio tardío. La epidemiología exacta se desconoce, pero en la literatura internacional existen cerca de 300 casos reportados y se ha reportado una incidencia de 1/200,000 recién nacidos vivos en Francia².

A continuación se presentan tres casos de niños con SHACC tratados en la Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de México.

2. Casos clínicos

2.1. Caso 1

Paciente masculino de 12 años de edad, con de peso 20.6 kg y talla 125 cm, que fue hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad, y posteriormente enviado a este servicio por hipercapnia crónica y *cor pulmonale*. No manifestaba síntomas de disautonomías; su sueño fue descrito como normal, sin ronquido ni apneas presenciadas. Se documentó por oximetría (SpO₂) insuficiencia respiratoria crónica grave del 57%, dióxido de carbono exhalado (EtCO₂) de 47 mmHg (Tabla 1), gasometría con pH 7.4, PaCO₂ 45.4 mmHg, PaO₂ 44.1 mmHg, HCO₃ 27.8 mmol/l, SaO₂ 79.9%. En la polisomnografía (PSG) se encontró EtCO₂ máximo de 82 mmHg (Figura 1); las pruebas de función respiratoria y radiografía de tórax no evidenciaron alteraciones. En el electrocardiograma se encontró con sobrecarga del ventrículo derecho,

ecocardiograma con crecimiento de cavidades derechas y presión sistólica de la arteria pulmonar de 34 mmHg. El resto de los estudios de laboratorio no presentaron alteraciones. Se inició tratamiento con ventilación mecánica no invasiva a presión positiva (VMNI), y se mantuvo estable por 9 meses, pero suspendió la VMNI y falleció 6 meses después por insuficiencia respiratoria aguda y *cor pulmonale*. No se realizó análisis genético.

Tabla 1 Polisomnografía del caso 1 en formato de noche dividida

	PSG (parte basal)	PSG (parte titulación)
N1 (% TST)	3.8	3.1
N2 (% TST)	41.9	44.1
N3 (% TST)	44.6	44.8
R (% TST)	9.8	10.1
IA (h ⁻¹)	9.1	8.4
FC máx (lpm)	120	117
IAH (h ⁻¹)	1.3	.8
SpO ₂ prom	97	96
EtCO ₂ basal	47	47
EtCO ₂ máx	82	45

Comparación entre la parte basal y la de titulación. Destaca la hipercapnia grave en la parte basal resuelta en la fase de titulación.

PSG: polisomnografía; N: sueño de no movimientos oculares rápidos; R: sueño de movimientos oculares rápidos; TST: tiempo total de sueño; IA: índice de alertamientos; FC: frecuencia cardíaca (en latidos por minuto); IAH: índice de apnea hipopnea; SpO₂: oximetría; EtCO₂: dióxido de carbono exhalado.

Nota: En la parte basal se colocó oxígeno por puntas nasales a un flujo de 1 l/min lo que normalizó la SpO₂; la parte de titulación se llevó a cabo sin oxígeno suplementario.

2.2. Caso 2

Paciente masculino de 1 año y 3 meses, producto de un embarazo a término y normoevolutivo, con crecimiento y desarrollo adecuados para su edad, que ingresó a

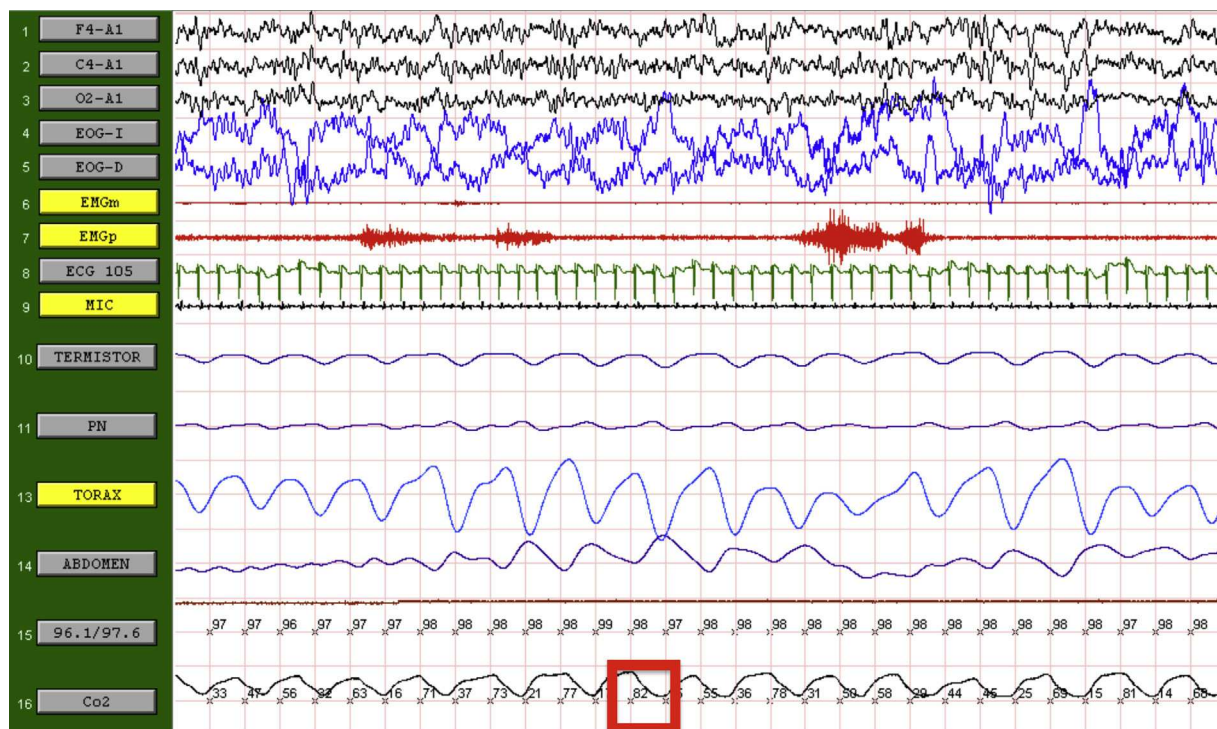


Figura 1 Polisomnografía del caso clínico 1. El paciente se encuentra en estadio 1 de sueño de no movimientos oculares rápidos. Se señala el nivel máximo de EtCO₂ (cuadro rojo) que demuestra hipercapnia grave durante el sueño (EtCO₂: dióxido de carbono exhalado).

hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad e insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda grave, al parecer desproporcionada para su padecimiento. Presentó crisis convulsivas y respuesta exagerada a benzodiazepinas que requirió manejo con ventilación mecánica invasiva, y posterior dificultad para su retiro por hipercapnia. Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos se identificaron episodios nocturnos de taquicardia/bradicardia, taquipnea/bradipnea y diaforesis. La oximetría diurna del 91%, EtCO₂ diurno de 44 mmHg, EtCO₂ nocturno de 66 mmHg, PaCO₂ diurna 41 mmHg, PaCO₂ nocturna 120 mmHg. La resonancia magnética nuclear de cráneo, electroencefalograma y radiografía de tórax normales, y la ecocardiografía con ligero crecimiento de cavidades derechas. Se realizó PSG y se documentó hipoventilación nocturna grave. Se tituló un dispositivo de presión positiva (Tabla 2). Actualmente se encuentra estable y tratado con VMNI en modo binivel con frecuencia respiratoria de respaldo (ST). No se realizó análisis genético.

2.3. Caso 3

Paciente masculino de 2 años y 8 meses de edad. Nació por cesárea tras 40 semanas de gestación; se calificó con Apgar 9/10. Al nacimiento estuvo internado durante 3 meses por hipoxemia atribuida a foramen oval permeable. Esta malformación se corrigió a los 6 meses de edad; sin embargo, persistió la hipoxemia. Durante el primer año de vida presentó tres episodios de insuficiencia respiratoria atribuidos a neumonías. Al año 9 meses de edad se documentó hipertensión arterial pulmonar durante el estudio por insuficiencia

Tabla 2 Polisomnografía del caso 2 en formato de noche dividida

	PSG (parte basal)	PSG (parte titulación)
N1 (% TST)	1.1	10.5
N2 (% TST)	66	5.3
N3 (% TST)	15.6	0
R (% TST)	17.4	84.2
IA (h ⁻¹)	8.3	7.6
FC máx (lpm)	145	114
IAH (h ⁻¹)	2.1	1
SpO ₂ prom	91	91
EtCO ₂ basal	44	44
EtCO ₂ máx	68	39
Tiempo	180	0
TnCO ₂ > 55 mmHg (min)		

Comparación entre la parte basal y la de titulación. Destaca la hipercapnia grave en la parte basal resuelta en la fase de titulación.

PSG: polisomnografía; N: sueño de no movimientos oculares rápidos; R: sueño de movimientos oculares rápidos; TST: tiempo total de sueño; IA: índice de despertamientos; FC: frecuencia cardiaca (en latidos por minuto); IAH: índice de apnea hipopnea; SpO₂: oximetría; EtCO₂: dióxido de carbono exhalado; TcCO₂: dióxido de carbono transcutáneo.

Nota: En la parte basal se colocó oxígeno por puntas nasales a un flujo de 1 l/min lo que normalizó la SpO₂; la parte de titulación se llevó a cabo sin oxígeno suplementario.

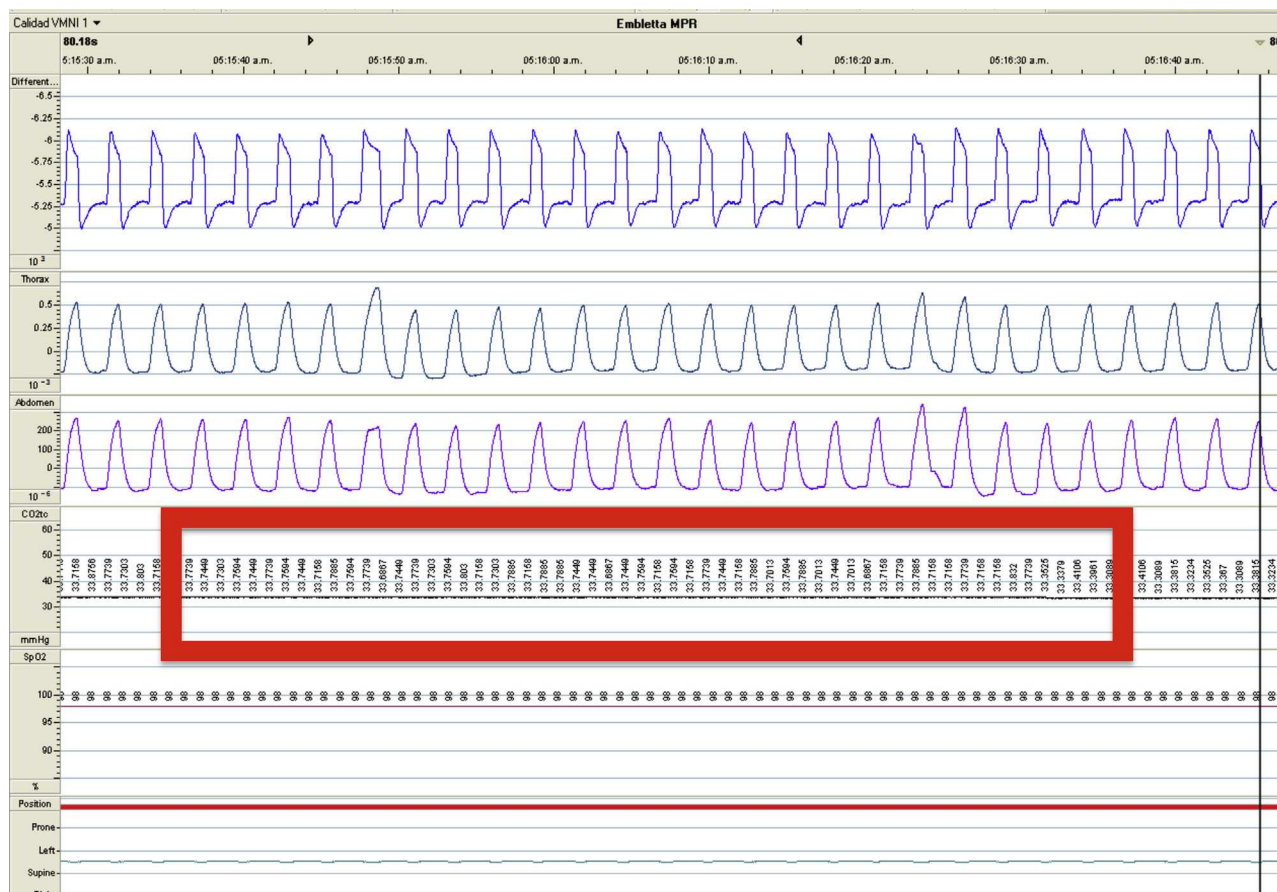


Figura 2 Poligrafía ventilatoria nocturna después de 1 año de seguimiento del caso 3. De arriba hacia abajo, las señales presentadas son flujo por neumotacógrafo, esfuerzo inspiratorio por banda en tórax y abdomen (pletismografía por inductancia), TcCO₂ y SpO₂. Destacan los valores de TcCO₂ de 33 mmHg (marco rojo) (SpO₂: oximetría de pulso; TcCO₂: dióxido de carbono transcutáneo).

respiratoria hipercápnica. Durante una agudización de la insuficiencia respiratoria presentó crisis convulsivas, por lo que requirió ventilación mecánica invasiva por 9 días. En hospitalización se observaron apneas sin esfuerzo inspiratorio durante el sueño, desaturaciones e hipercapnia grave con PaCO₂ de 110mmHg. En la valoración inicial se observó un niño con crecimiento y desarrollo adecuados para su edad, oximetría diurna en vigilia de 84% y EtCO₂ de 64 mmHg. En la PSG (Figura 2) se encontraron los siguientes hallazgos: arquitectura de sueño normal, índice de apnea hipopnea de 3.5 eventos por hora de sueño, CO₂ transcutáneo (TcCO₂) máximo de 160mmHg e hipoxemia corregida por suplemento de oxígeno a flujos bajos. Se instaló entonces tratamiento con un dispositivo de VMNI en modo binivel ST. Se solicitó estudio del gen *PHOX2B* el cual resultó positivo para el SHACC (genotipo 25/20). Después de 1 año de buena adherencia al tratamiento con un dispositivo de VMNI modo binivel ST, no ha requerido hospitalizaciones por ningún motivo. El intercambio de gases diurno es normal (SpO₂ 94%, EtCO₂ 34 mmHg, gasometría con pH 7.4, PaO₂ 76 mmHg, PaCO₂ 34 mmHg, HCO₃ 24 mmol/l, EB-2, SaO₂ 94%) y la ventilación nocturna está compensada. (Tabla 3).

3. Discusión

El SHACC es una enfermedad del sistema nervioso autónomo y del control de la respiración que se caracteriza por una disminución o ausencia de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia o hipoxemia en ausencia de lesiones orgánicas específicas³⁻⁵. Fue descrita por primera vez en 1970 por Mellins y colaboradores⁶, y en 2003 se descubrió que las mutaciones del gen *PHOX2B*, localizado en el cromosoma 4p12, son responsables de este síndrome^{7,8}.

En la literatura internacional se encuentran reportados cerca de 300 casos, y aunque no se conoce cuál es su incidencia en la población general, en 2005 Trang y colaboradores, a partir de la creación del registro de estos casos en Francia, estimaron una cifra de 1/200,000 recién nacidos vivos². En los últimos años se ha incrementado el número de casos reportados, sobre todo en población caucásica. Sin embargo, este incremento se debe posiblemente a una mayor búsqueda y mejor identificación de los casos. Con mayor razón son necesarios estudios con grandes bases poblacionales y en diferentes grupos étnicos, para determinar la verdadera prevalencia de esta enfermedad⁵.

Tabla 3 Poligrafía ventilatoria realizada al caso 3

Parámetro	Valor
TTR (min)	552.8
IAH (h ⁻¹)	0
SpO ₂ (%)	96.9%
ID (h ⁻¹)	6
Ronquido (min)	0
Alertamientos autonómicos	0
TcCO ₂ máximo (mmHg)	51.8
TcCO ₂ promedio (mmHg)	33
Tiempo TcCO ₂ > 45 mmHg (min)	4.53
Tiempo TcCO ₂ > 45 mmHg (%)	1

Se midió el flujo por neumotacógrafo, esfuerzo por pletismografía por inductancia con banda en tórax y abdomen, TcCO₂ y SpO₂. Además del polígrafo se colocó un equipo de presión positiva binivel*. El estudio se realizó después de 1 año de tratamiento con ventilación mecánica no invasiva. Destacan los valores corregidos de la ventilación durante el sueño.

*Modo ST: con frecuencia respiratoria de respaldo, IPAP 13 cmH₂O, EPAP 5 cmH₂O, FR 21 rpm, Timin 0.7 seg, Timax 1.2 seg, disparo y ciclado altos, TS 200 mseg, TD 100 mseg, FiO₂ 21%, a través de una mascarilla nasal infantil.

TTR: tiempo total de registro; IAH: índice de apnea hipopnea; SpO₂: pulsoximetría; ID: índice de desaturaciones; TcCO₂: dióxido de carbono transcutáneo; IPAP: presión inspiratoria; EPAP: presión espiratoria; FR: frecuencia respiratoria; Timin: tiempo inspiratorio mínimo; Timax: tiempo inspiratorio máximo; TS: tiempo de subida; TD: tiempo de descenso; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

El mecanismo fisiopatológico exacto de la alteración en el control de la respiración no es claro aún. Se ha observado que la mayoría de los pacientes con esta enfermedad poseen un adecuado control de la ventilación durante la vigilia, e hipoventilación alveolar secundaria a la reducción del volumen corriente durante el sueño que es más severa durante la etapa de no movimientos oculares rápidos. En casos graves se ha observado hipoventilación tanto en vigilia como en sueño⁹.

En varios estudios se ha observado la ausencia en la respuesta de los quimiorreceptores centrales tanto a la hipercapnia como a la hipoxemia; incluso durante la vigilia y la respuesta de los quimiorreceptores periféricos parece estar menos afectada o intacta en niños capaces de tener una ventilación adecuada durante el estado de despierto. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que existe una alteración en la integración de la información recibida por los quimiorreceptores en los centros de control respiratorio^{3,10-13}.

El origen genético de la enfermedad se postuló con base en la concordancia de la enfermedad en gemelos homocigotos^{14,15}. En 2003 se descubrió que la mutación del gen *PHOX2B* es causante de la enfermedad y tiene un patrón de herencia autosómico dominante, aunque en la mayoría de los casos se produce por mutación espontánea (90-95%)^{5,16}. El gen *PHOX2B* codifica un factor de transcripción que regula la migración celular durante la formación de la cresta neural y el desarrollo del sistema nervioso autónomo (neurocristopatías)^{7,8,16}. Esto explica la asociación que se ha observado entre las formas severas del SHACC y

disautonomías, la enfermedad de Hirschsprung y tumores de la cresta neural^{16,17}.

El 90% de los casos de SHACC es heterocigoto a la mutación de expansión repetida de polialaninas (PARM por sus siglas en inglés) en el gen *PHOX2B*, con un rango de 4 a 13 repeticiones adicionales (genotipos de 24/20 a 33/20). El número de mutaciones se asocia con la severidad de la alteración del control ventilatorio^{18,19}. El 10% restante tiene otro tipo de mutaciones no relacionadas a PARM (NPARM), que se asocian con formas clínicas más graves de tumores de la cresta neural²⁰.

Al momento del diagnóstico el cuadro clínico se puede dividir de acuerdo con la edad de inicio:

- Cuadro de inicio neonatal. La edad promedio de diagnóstico es de 3.5 meses². Los pacientes con SHACC suelen presentar episodios intermitentes de cianosis o apnea al nacer y muchos requieren de ventilación mecánica inmediatamente después del parto, pero no suelen tener evidencia de alguna lesión neurológica que explique el trastorno ventilatorio. En otro grupo se presenta en los primeros meses de vida con episodios que amenazan la vida, e incluso paro respiratorio durante el sueño^{1,5}. En muchos pacientes durante el dormir se observa un patrón respiratorio regular pero superficial, con reducción del movimiento de la pared torácica y episodios de apneas centrales; además, pueden documentarse hipercapnia e hipoxemia que no se asocian con el incremento del esfuerzo ni de la frecuencia respiratoria. Tampoco se ven alertamientos y el paciente suele verse tranquilo. En muchos niños la hipoventilación se puede demostrar en estado despierto, pero con el crecimiento eventualmente respiran adecuadamente durante la vigilia por la maduración del sistema nervioso central, el crecimiento del aparato respiratorio (aumento de unidades alveolares y mejora de la relación volumen del espacio muerto/volumen corriente) y la disminución del tiempo total de sueño^{1,3,5}. Estos cambios pueden dar una falsa y transitoria sensación de curación; sin embargo, la disminución/ausencia de respuesta ventilatoria a la hipercapnia/hipoxemia persiste, por lo que se sigue requiriendo el tratamiento. En caso de no haber sido diagnosticados adecuadamente, estos niños desarrollan signos de insuficiencia cardíaca derecha e hipertensión arterial pulmonar. La hipoventilación suele empeorar, incluso con infecciones respiratorias leves, pues son incapaces de aumentar su respuesta ventilatoria a demandas incrementadas y no suelen presentar síntomas ni signos evidentes de insuficiencia respiratoria. Estos pacientes, en general, tienen mala respuesta a situaciones de ejercicio o estrés²¹. Algunos infantes con SHACC pueden presentar signos de daño en órganos blanco, como *cor pulmonale*, convulsiones y retraso en el desarrollo psicomotor secundarios a hipercapnia e hipoxemia crónicas no detectadas previamente^{1,3,5}. Además, se han descrito problemas de crecimiento y dismorfias craneofaciales; también se han encontrado niños con disautonomías, como diaforesis, taquicardia/bradicardia, taquipnea/bradipnea, respuesta pupilar alterada, alteración en la regulación de la temperatura, entre otras (Tabla 4)²²⁻²⁴.

Tabla 4 Cuadro clínico y manifestaciones del SHACC

Síntomas, signos y condiciones patológicas de alteración autonómica

Respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> ● Percepción de disnea ausente ● Hipoventilación alveolar
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> ● Perfusión periférica alterada ● Variabilidad cardiaca disminuida ● Pausas sinusales prolongadas ● Síncope vaso-vagal
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> ● Dismotilidad esofágica ● Constipación ● Enfermedad de Hirschsprung
Neurológica	<ul style="list-style-type: none"> ● Ansiedad disminuida ● Percepción del dolor disminuida ● Tumores de la cresta neural
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> ● Reflejos pupilares a la luz disminuidos ● Anisocoria ● Falta de mirada convergente ● Estrabismo
Otros	<ul style="list-style-type: none"> ● Sudoración profusa ● Desregulación de la temperatura

- Cuadro de inicio tardío. La presentación en niños mayores o en la edad adulta es más rara aún. La gravedad de la enfermedad depende del genotipo, que usualmente se asocia con mutaciones cortas (23/20–25/20). Se suele observar en pacientes con algún tipo de alteración neurocognitiva, epilepsia, apnea del sueño o historia de hipoventilación durante la infancia. Puede detectarse ocasionalmente por hipoventilación luego de anestesia general o en infecciones respiratorias (Tabla 4)^{25–29}.

Los criterios diagnósticos propuestos por la Academia Americana de Medicina del Sueño fueron actualizados en 2014 (Tabla 5)^{30,31}.

3.1. Evaluación inicial

- Se debe establecer la sospecha diagnóstica en aquellos pacientes con cuadro clínico sugestivo: hipoventilación sin causa orgánica evidente^{1,4,5}, examen físico normal, alteraciones del patrón respiratorio e hipoventilación durante el sueño y signos de hipoxemia e hipercapnia crónicas.

3.2. Pruebas diagnósticas

- Detección de la mutación del gen *PHOX2B*. Debe realizarse en todo paciente con sospecha clínica. El 90% de los casos de SHACC son positivos para la mutación de este gen; sin embargo, ante una prueba negativa, un claro fenotipo clínico es suficiente para el diagnóstico^{4,5,32}.
- Polisomnografía (PSG). Con capnometría a través de medición transcutánea o exhalada continua, pues es necesario estudiar el nivel de hipoventilación durante el sueño^{9,33,34}.
- Evaluaciones adicionales. Deben realizarse exámenes adicionales para evaluar la severidad y cronicidad de la

Tabla 5 Criterios diagnósticos del síndrome de hipoventilación alveolar central congénito

Criterios Diagnósticos de SHACC

Deben cumplirse los criterios A y B

- A. Presencia de hipoventilación relacionada al sueño
B. Mutación del gen *PHOX2B*

Notas:

1. La presencia de hipoventilación relacionada al sueño puede asociarse con hipoventilación diurna o PaCO₂ normal.
2. La PSG demuestra hipercapnia severa y desaturación de oxígeno. Pueden observarse algunas apneas centrales pero el patrón predominante es la reducción en el flujo/volumen corriente.
3. Aunque la condición se denomina congénita, algunos pacientes con genotipo *PHOX2B* pueden presentarse fenotípicamente más tarde, aun en la edad adulta, especialmente en presencia de un estresor como anestesia general o infección respiratoria severa.

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Trastornos de Sueño³¹.

SHACC: síndrome de hipoventilación alveolar central congénito; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; PSG: polisomnografía.

enfermedad, además de identificar las alteraciones autonómicas asociadas^{1,4}:

Eritrocitosis: hematocrito y hemoglobina sanguíneos.

Acidosis respiratoria crónica: gases arteriales, bicarbonato sérico.

Hipertensión pulmonar–*cor pulmonale*: ecocardiograma, electrocardiograma, péptido natriurético cerebral (BNP) en sangre.

Enfermedad de Hirschsprung: enema baritado y biopsia de mucosa rectal en pacientes con constipación o distensión abdominal.

Arritmias cardíacas: monitoreo Holter.

Tumores de la cresta neural: imágenes de tórax y abdomen ante la sospecha de tumor neural.

Retardo en el desarrollo o aprendizaje: evaluación neurocognitiva completa.

El objetivo principal en el tratamiento del SHACC es asegurar la adecuada oxigenación y ventilación durante el sueño y la vigilia para mejorar el pronóstico a largo plazo al reducir el riesgo de desarrollar *cor pulmonale*, hipertensión arterial pulmonar y daño neurológico secundarios a la hipoxia crónica^{1,4,5}.

El manejo de los defectos del desarrollo del tubo neural y las disautonomías es complejo y requiere de la participación de equipos multidisciplinarios.

3.3. Soporte ventilatorio

Dado que en los niños con SHACC la respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia no mejora con el crecimiento ni con el uso de fármacos estimulantes del centro respiratorio, se requiere del uso de algún sistema de soporte ventilatorio³⁵. Estos dispositivos deben ajustarse para

obtener niveles de PaCO₂ entre 30 y 40 mmHg y saturación de oxígeno mayor al 95%⁵. Existen varios tipos de dispositivos de ventilación. Usualmente se utiliza la ventilación a presión positiva por traqueostomía y la VMNI a través de mascarilla. La titulación de los parámetros ventilatorios se debe realizar mediante PSG en la cual se puede comprobar la corrección del intercambio gaseoso durante el sueño.

- Ventilación a presión positiva por traqueostomía (VPPT). Se emplea frecuentemente en infantes y niños pequeños. Se suele utilizar en estas edades hasta que se logre la maduración del aparato respiratorio y del sistema nervioso central. Se considera el manejo más seguro para garantizar la adecuada ventilación y oxigenación. Es necesario un equipo portátil con una batería interna. Se requiere de al menos dos cuidadores entrenados en el uso del equipo y en el cuidado de la traqueostomía. Se recomienda el uso de tubos de traqueostomía sin balón para permitir una fuga suficiente para el uso de una válvula de Passy-Muir® que estimule el desarrollo del habla y evite estenosis subglótica. De igual forma, el equipo debe ser capaz de compensar la fuga y, a la vez, garantizar una adecuada insuflación pulmonar^{5,36,37}.
- Ventilación no invasiva con presión positiva binivel. Se realiza a través de mascarillas nasales u oronasales. Es menos costosa y fácil de utilizar que la VPPT; sin embargo, no es aconsejable en pacientes que requieran 24 h de ventilación o presiones altas. El uso prolongado de mascarillas para VMNI puede producir lesiones en piel e hipoplasia facial en pacientes muy jóvenes. Debido a que los pacientes con SHACC no pueden gatillar adecuadamente al ventilador, el modo ventilatorio utilizado debe ser capaz de dar una frecuencia respiratoria de respaldo. También es útil para reemplazar a la VPPT en pacientes con curso clínico estable que sean capaces de cooperar con el uso de VMNI —usualmente a partir de la edad escolar— y en los que se planee el retiro de la cánula de traqueostomía. En estos casos, las presiones requeridas para ventilación suelen ser mayores a las utilizadas en VPPT debido a que la VMNI debe superar la resistencia de la vía aérea superior³⁸⁻⁴¹.
- Otros sistemas de soporte ventilatorio. Se ha descrito el uso de sistemas de ventilación a presión negativa por medio de chalecos o caparzones de tórax⁴², así como la colocación de marcapasos diafragmáticos. Estos últimos suelen asociarse con la VMNI, y ambos dispositivos pueden alternarse durante el día y la noche, respectivamente⁴³⁻⁴⁵.

El uso del soporte ventilatorio requiere seguimiento médico periódico y ajustes en los parámetros ventilatorios mediante PSG al menos una vez al año, sobre todo en niños pequeños debido a su crecimiento⁴⁶. Los niños con SHACC tienen mayor riesgo de padecer alteraciones neurocognitivas que dificultan el aprendizaje⁴⁷. En adolescentes debe vigilarse el consumo de alcohol y drogas, ya que estas sustancias pueden deprimir aún más el control de la respiración y aumentar el riesgo de muerte^{48,49}. También el manejo inadecuado de la ventilación incrementa el riesgo de daño causado por la hipoventilación e hipoxemia crónicas⁵⁰.

El único factor identificado asociado con mortalidad es el sexo: los varones presentan un mayor riesgo. En pacientes sin soporte ventilatorio el pronóstico es malo, especialmente con tasas de mortalidad elevadas en los primeros 3 meses de vida, lo que confirma que el centro respiratorio es más inestable a esta edad y que el soporte ventilatorio debe instaurarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico⁵¹. La mortalidad global, según diferentes series, varía entre el 8 y 38%. Las principales causas de muerte son neumonía, *cor pulmonale* descompensado y aspiración; la mortalidad es más alta en pacientes sin soporte ventilatorio o con soporte inadecuado^{52,53}.

El SHACC es un padecimiento genético raro pero cada vez más frecuentemente identificado en los servicios de neumopediatría y en las clínicas de sueño. Requiere un alto nivel de sospecha en pacientes (especialmente pediátricos) con insuficiencia respiratoria hipercápnica sin origen aparente. El diagnóstico temprano es importante para el inicio del soporte ventilatorio, lo que ayudará a prevenir el desarrollo de complicaciones y reducir la mortalidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Healy F, Marcus CL. Congenital central hypoventilation syndrome in children. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12:253-63.
2. Trang H, Dehan M, Beaufils F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C, French CCHS Working Group. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest.* 2005;127:72-9.
3. Chen ML, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:182-9.
4. Rand CM, Carroll MS, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. *Clin Chest Med.* 2014;35:535-45.
5. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loughmanee DA, Trang H, ATS Congenital Central Hypoventilation

- Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement. Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:626–44.
6. Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1970;49:487–504.
 7. Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:459–61.
 8. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2b*. *Am J Med Genet A.* 2003;123A:267–78.
 9. Huang J, Colrain IM, Panitch HB, Tapia IE, Schwartz MS, Samuel J, et al. Effect of sleep stage on breathing in children with central hypoventilation. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105:44–53.
 10. Huang J, Marcus CL, Bandla P, Schwartz MS, Pepe ME, Samuel JM, et al. Cortical processing of respiratory occlusion stimuli in children with central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:757–64.
 11. Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Keens TG. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in awake children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:368–72.
 12. Marcus CL, Bautista DB, Amihyia A, Ward SL, Keens TG. Hypercapnic arousal responses in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics.* 1991;88:993–8.
 13. Gozal D, Marcus CL, Shoseyov D, Keens TG. Peripheral chemoreceptor function in children with the congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol.* 1985;74:379–87.
 14. Khalifa MM, Flavin MA, Wherrett BA. Congenital central hypoventilation syndrome in monozygotic twins. *J Pediatr.* 1988;113:853–5.
 15. Sritippayawan S, Hamutcu R, Kun SS, Ner Z, Ponce M, Keens TG. Mother-daughter transmission of congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:367–9.
 16. Ramanantsoa N, Gallego J. Congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189:272–9.
 17. Jennings LJ, Yu M, Rand CM, Kravis N, Berry-Kravis EM, Patwari PP, et al. Variable human phenotype associated with novel deletions of the *PHOX2B* gene. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:153–61.
 18. Matera I, Bachetti T, Puppo F, Di D, Morandi F, Casiraghi G, et al. *PHOX2B* mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset central hypoventilation syndrome. *J Med Genetics.* 2004;41:373–80.
 19. Bachetti T, Parodi S, Di Duca M, Santamaria G, Ravazzolo R, Ceccherini I. Low amounts of *PHOX2B* expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome. *J Mol Med (Berl).* 2011;89:505–13.
 20. Trochet D, Hong SJ, Lim JK, Brunet JF, Munnich A, Kim KS, et al. Molecular consequences of *PHOX2B* missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum Mol Genet.* 2005;14:3697–708.
 21. Lavorini F, Fontana GA, Pantaleo T, Geri P, Piumelli R, Pistolessi M, et al. Fog-induced cough with impaired respiratory sensation in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:825–32.
 22. Marion TL, Bradshaw WT. Congenital central hypoventilation syndrome and the *PHOX2B* gene mutation. *Neonatal Netw.* 2011;30:397–401.
 23. Patwari PP, Stewart TM, Rand CM, Carroll MS, Kuntz NL, Kenny AS, et al. Pupillometry in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): quantitative evidence of autonomic nervous system dysregulation. *Pediatr Res.* 2012;71:280–5.
 24. De Pontual L, Trochet D, Caillat-Zucman S, Abou Shenab OA, Bougneres P, Crow Y, et al. Delineation of late onset hypoventilation associated with hypothalamic dysfunction syndrome. *Pediatr Res.* 2008;64:689–94.
 25. Trochet D, de Pontual L, Straus C, Gozal D, Trang H, Landrieu P, et al. *PHOX2B* germline and somatic mutations in late-onset central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:906–11.
 26. Repetto GM, Corrales RJ, Abara SG, Zhou L, Berry-Kravis EM, Rand CM, et al. Later-onset congenital central hypoventilation syndrome due to a heterozygous 24-polyalanine repeat expansion mutation in the *PHOX2B* gene. *Acta Paediatr.* 2009;98:192–5.
 27. Trang H, Laudier B, Trochet D, Munnich A, Lyonnet S, Gaultier C, et al. *PHOX2B* gene mutation in a patient with late-onset central hypoventilation. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:349–51.
 28. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L. Adult identified with congenital central hypoventilation syndrome—mutation in *PHOX2b* gene and late-onset CHS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:88.
 29. Doherty LS, Kiely JL, Deegan PC, Nolan G, McCabe S, Green AJ, et al. Late-onset central hypoventilation syndrome: a family genetic study. *Eur Respir J.* 2007;29:312–6.
 30. Sateia MJ. International classification of sleep disorders, third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146:1387–94.
 31. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Darien, IL.: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
 32. Jennings LJ, Yu M, Zhou L, Rand CM, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Comparison of *PHOX2B* testing methods in the diagnosis of congenital central hypoventilation syndrome and mosaic carriers. *Diagn Mol Pathol.* 2010;19:224–31.
 33. Fleming PJ, Cade D, Bryan MH, Bryan AC. Congenital central hypoventilation and sleep state. *Pediatrics.* 1980;66:425–8.
 34. Cornwell AC, Pollack MA, Kravath RE, Llena J, Nathenson G, Weitzman ED. Sleep apnea studies in an infant with congenital primary hypoventilation (Ondine's curse). *Int J Neurosci.* 1981;13:155–62.
 35. Carroll MS, Patwari PP, Kenny AS, Brogadir CD, Stewart TM, Weese-Mayer DE. Residual chemosensitivity to ventilatory challenges in genotyped congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol (1985).* 2014;116:439–50.
 36. Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:217–29.
 37. Chang YL, Meerstadt PW. Congenital central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's Curse): effectiveness of early home ventilation for normal development. *Postgrad Med J.* 1991;67:471–3.
 38. Kam K, Bjornson C, Mitchell I. Congenital central hypoventilation syndrome; safety of early transition to non-invasive ventilation. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:410–3.
 39. Olson TS, Woodson GE, Heldt GP. Upper airway function in Ondine's curse. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118:310–2.
 40. Villa MP, Dotta A, Castello D, Piro S, Pagani J, Palamides S, et al. Bi-level positive airway pressure (BiPAP) ventilation in an infant with central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:66–9.
 41. Nielson DW, Black PG. Mask ventilation in congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1990;9:44–5.
 42. Hartmann H, Jawad MH, Noyes J, Samuels MP, Southall DP. Negative extrathoracic pressure ventilation in central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child.* 1994;70:418–23.

43. Ali A, Flageole H. Diaphragmatic pacing for the treatment of congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg.* 2008;43:792–6.
44. Weese-Mayer DE, Hunt CE, Brouillette RT, Silvestri JM. Diaphragm pacing in infants and children. *J Pediatr.* 1992;120:1–8.
45. Coleman M, Boros SJ, Huseby TL, Brennom WS. Congenital central hypoventilation syndrome. A report of successful experience with bilateral diaphragmatic pacing. *Arch Dis Child.* 1980;55:901–3.
46. Marcus CL, Jansen MT, Poulsen MK, Keens SE, Nield TA, Lipsker LE, et al. Medical and psychosocial outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr.* 1991;119:888–95.
47. Zelko FA, Nelson MN, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:92–8.
48. Chen ML, Turkel SB, Jacobson JR, Keens TG. Alcohol use in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:283–5.
49. Silvestri JM, Chen ML, Weese-Mayer DE, McQuitty JM, Carveth HJ, Nielson DW, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: the next generation. *Am J Med Genet.* 2002;112:46–50.
50. Oren J, Kelly DH, Shannon DC. Long-term follow-up of children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics.* 1987;80:375–80.
51. Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: *PHOX2B* genotype determines risk for sudden death. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:77–86.
52. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, Morrow-Kenny AS, Hunt CE, Hauptman SA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr.* 1992;120:381–7.
53. Liess BD, Dost JS, Templer JW, Tobias JD. Congenital central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse) with survival into adulthood. *Clin Pediatr (Phila).* 2008;47:941–6.