

SINDROME DE ONDINA:

El reto de una enfermedad rara para enfermería.



Autora: Yolanda García Amate

Tutora: Pilar Palazuelos

Trabajo Fin de Grado de Enfermería

Curso 2016/17

INDICE

RESUMEN	3
ABSTRAC.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
METODO	19
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES.....	53
AGRADECIMIENTOS.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	55
ANEXO	66

RESUMEN

El Síndrome de hipoventilación central congénita o Síndrome de Ondina es una enfermedad de las denominadas raras que se caracteriza por la ausencia o fallo en el control automático de la respiración necesitando cuidados enfermeros especializados a lo largo de la vida del paciente. El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica actual sobre el Síndrome de Ondina e identificar las características más relevantes para poder planificar cuidados enfermeros adecuados. Se realiza una revisión narrativa utilizando las bases de datos en Ciencias de la Salud: Cinhal, Pubmed, Cuiden, Lilacs, Psycinfo, Proquest, Cochrane, Scielo. Se establecieron previamente criterios de inclusión y exclusión. Se utilizó lenguaje controlado, combinado con operadores booleanos. Se obtuvieron 29 artículos entre estudios, revisiones y presentaciones de casos. Destaca la variabilidad de manifestaciones y complicaciones motoras y cognitivas, además de la dificultad del diagnóstico. El tratamiento de base requerirá ventilación, la elección del tipo dependerá del estado del paciente y su evolución. El

factor económico puede incidir negativamente en la enfermedad. Para intentar normalizar la vida de los pacientes con este síndrome es necesario el traslado del hospital a casa. Para ello es imprescindible la ayuda de un grupo multidisciplinar donde enfermería juega un papel fundamental, ya que puede ser un referente para ayudar tanto a los pacientes como a los cuidadores antes, durante y después de esta evolución.

Palabras clave: Síndrome de Ondina, Hipoventilación, Cuidados enfermeros, Cuidados en casa, Obesidad.

ABSTRAC

Central Congenital Hypoventilation Syndrome or Ondine Syndrome is a disease of so-called rare diseases characterized by the absence or failure of automatic breathing control requiring specialized nursing care throughout the life of the patient. The objective of this study is to review the current scientific evidence on Ondine syndrome and to identify the most relevant characteristics to be able to plan appropriate nursing care. A narrative review was done using the databases in Health Sciences: Cynal, Pubmed, Cuiden, Lilacs, Psycinfo, Proquest, Cochrane, Scielo. Inclusion and exclusion criteria were previously established. We used controlled language, combined with Boolean operators. We obtained 29 articles between studies, reviews and case presentations. It emphasizes the variability of manifestations and motor and cognitive complications, besides the difficulty of the diagnosis. The basic treatment will require ventilation, the choice of type will depend on the patient's condition and its evolution. The economic factor can have a negative effect on the disease. To try to normalize the life of patients with this syndrome, it is necessary to transfer the hospital home. For this, it is essential the help of a multidisciplinary group where nursing plays a fundamental role, since it can be a reference to help both patients and caregivers before, during and after this evolution.

Key words: Ondine syndrome, Hypoventilation, Nursing care, Home care, Obesity.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades identificadas en humanos, hay un pequeño grupo llamado enfermedades raras (ER) o huérfanas, denominadas así por la falta de conocimiento, investigación y tratamiento para ellas. Las ER son un conjunto de patologías de distinta índole cuya clasificación está basada fundamentalmente en el criterio de prevalencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS), las define como aquellas enfermedades con incidencia menor a 1/2.000 habitantes⁽¹⁾. este concepto no es igual en todos los países. En Europa se considera que este tipo de enfermedades son

aquellas que afectan a menos de 5 personas por cada 1000 habitantes. En Estados Unidos, en cambio, no se rigen por casos/habitantes sino por la incidencia global de la enfermedad en el país, considerando una enfermedad rara a aquellas que afectan a 200000 habitantes^(1,2).

Un rasgo en común que tienen todas las ER, es por tanto, su baja prevalencia. Otra característica que las une, es que son enfermedades que producen grandes discapacidades que conllevan a la muerte. Desde la perspectiva médica se caracterizan por la diversidad de síntomas y desordenes incluso dentro de una misma enfermedad, lo que hace que haya subtipos con tratamiento distintos dentro de la misma patología. Suelen aparecer en la edad pediátrica y una gran mayoría es de origen genético^(1,2).

En la actualidad hay más de 7000 enfermedades consideradas como raras que afectan o afectarán a un 6-8% de la población, por lo que en una familia no sería extraño que alguno de los miembros pudiera padecerla en algún momento de su vida. En España se verían afectadas unos 3 millones de personas y entre 27 y 36 millones de personas en

la Unión Europea^(1,2). El tratamiento general para las ER va encaminado a mejorar la calidad de vida de los pacientes a través de terapias; aunque autorizadas por los gobiernos, solo hay para 250 de las enfermedades detectadas. Una pequeña parte de estas enfermedades tienen tratamiento farmacológico, a los medicamentos utilizados se les llaman huérfanos, ya que al tener pocos consumidores, a las industrias farmacéuticas no les es rentable fabricarlos. Algunos gobiernos han intentado incentivar la producción de dichos fármacos, pero todavía hay compañías que no invierten en el desarrollo de los mismos^(1,2).

Aunque estas patologías siempre han existido, su visualización es relativamente nueva. En los años 70, Abby Mayers, un ama de casa de Connecticut que tenía un hijo con una ER en tratamiento con un medicamento que se dejó de fabricar, se puso en contacto con los laboratorios farmacéuticos para saber por qué se había paralizado la producción y cuándo volvería a estar disponible. La empresa alegó que no le era rentable y que por tanto había detenido la fabricación. Ante esta respuesta, la señora Mayers fue de

institución en institución hasta llegar a conseguir, en 1983, que se formulara la "Ley de Medicamentos Huérfanos" en Estados Unidos cuyo objetivo era aumentar el desarrollo y producción de estos medicamentos a través de incentivos. Durante los años de lucha se puso en contacto con muchas asociaciones de ER del país, todas alegaban lo mismo, había una falta de información y una gran necesidad de resolver los problemas que conllevaban estas patologías. En 1983, Mayers, aúna a todas las asociaciones y funda National Organization for Rare Disorders (NORD) en Estados Unidos. Desde entonces esta asociación identifica y trata las ER a través de programas de educación e investigación y servicios de apoyo tanto para pacientes como para familiares. Tras la lucha de Mayers y la primera ley sobre los medicamentos huérfanos, los gobiernos tomaron conciencia de la necesidad de realizar planes de salud para las ER⁽²⁾.

En 1997 se funda en Europa, La Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) equivalente a NORD. Ambas organizaciones realizan planes y programas conjuntos para apoyar a pacientes y familiares⁽¹⁾. En 1999 en

España se crea la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) que agrupa a 261 asociaciones y que trabaja para la defensa de las personas que tienen alguna de éstas patologías⁽³⁾.

El 1 de Diciembre de 1999 en Europa se aprueba el primer plan de Acción Comunitaria sobre enfermedades poco comunes. En 2000 aparece el Reglamento de Medicamentos Huérfanos. A partir de aquí se crearon distintos planes de Salud Pública de la Unión Europea que han ido incluyendo acciones diversas, tales como la creación del Comité Europeo de Expertos en Enfermedades Raras (EUCERD) o un proyecto que ha fijado las recomendaciones e indicadores para los distintos planes que se puedan crear en los Estados miembros sobre las ER. Este proyecto se denomina EUROPLAN. En España el Consejo Interterritorial aprobó la estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud en 2009. En esta estrategia entre otras cosas, se hace referencia al desarrollo de centros especializados, llegando a alcanzar una base legal para ellos con el Real Decreto 1302/2006 de 10 de Noviembre⁽⁴⁾, que determina los

principios para la acreditación de centros, unidades o servicios del Sistema Nacional de Salud sobre ER. En la Comunidad de Madrid se crea el manual "Recursos asistenciales de investigación en ER ubicados en la Comunidad de Madrid" en 2011, donde se aporta un listado de centros y unidades, así como profesionales, acreditados y de referencia para la investigación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las ER⁽¹⁾.

La falta de formación e información sobre estas enfermedades, hacen que su diagnóstico sea tardío, lo que conlleva largos periodos de pruebas, hospitalizaciones y en muchos de los casos, empeoramiento del pronóstico. Hay una necesidad latente de formar a los profesionales sanitarios sobre el diagnóstico y tratamiento de ellas para dar a los pacientes los mejores cuidados sin alargar el sufrimiento^(1,5).

Dentro de este tipo de enfermedades se encuentra el Síndrome de Hiperventilación Central Congénita (SHCC) o Síndrome de Ondina, definido como: *"Hipoventilación central en la cual el control automático de la respiración está ausente o se encuentra deteriorado en ausencia de*

enfermedad del tronco del encéfalo, neuromuscular, pulmonar, metabólica o cardíaca que lo justifique”⁽⁶⁾.

En 1970, Robert Mellins⁽⁷⁾, describe el primer caso de un niño que presenta respuestas anormales de hipercapnia e hipoxemia al dormir, asociadas a una disfunción del sistema nervioso autónomo. Denomina a esta patología SHCC o Síndrome de Ondina basándose en la obra de Fouqué, que relata la historia de Ondina, una hermosa ninfa de las aguas que se enamoró de un mortal, Sir Lawrence. Solo había una cosa que podía hacer que perdiera su inmortalidad, tener un hijo. Se casaron y en los votos Sir Lawrence dijo: *"Que cada aliento que dé mientras estoy despierto sea mi compromiso de amor y fidelidad a ti"*. Un año después Ondina dio a luz a su hijo Lawrence, lo que hizo que perdiera la inmortalidad y empezó a envejecer. Al ir desapareciendo su belleza, el marido perdió el interés por ella. Una tarde Ondina encontró a su marido en brazos de otra mujer y pronunció su maldición: *"Me juraste fidelidad por cada aliento que dieras mientras estuvieras despierto y acepté tu promesa. Así sea. Mientras te mantengas despierto podrás respirar, pero si*

alguna vez llegas a dormirte, ¡Te quedarás sin aliento y morirás!”⁽⁸⁾.

Algunos autores la definen como "*La Maldición de Ondina*", término que la Asociación Española de la enfermedad prefiere que no se utilice ya que consideran que la enfermedad no es una maldición y por tanto puede suponer un estigma para los pacientes.

La fisiopatología de la enfermedad consiste en una alteración del SNA, que hace que durante el sueño, sobre todo en la fase no REM, no haya sensibilidad a la hipercapnia ni a la hipoxia, es decir, el SNA no es capaz de poner en marcha la respiración autónoma. El desencadenante de esta situación era desconocido, se barajaban varias causas que sólo explicaban algunos de los casos. En 1999 La American Thoracic Society (ATS) publicó la primera declaración sobre el Síndrome haciendo una guía para la evaluación y el seguimiento de los pacientes. En 2003 se encontró la causa que justificará la mayoría de los casos, la mutación del gen PHOX2B, implicado en la diferenciación neuronal durante la embriogénesis. La mutación no se produce de la misma

manera en todos los casos, lo que hace que haya un amplio abanico en la intensidad de la enfermedad. Hay casos donde la hipoventilación es permanente y se produce tanto en el sueño como en la vigilia y otros donde solo se produce en el sueño^(6,8,9,10,11).

Hasta 2010 los criterios diagnósticos estaban basados en la exclusión de otras enfermedades, en este año la American Thoracic Society aún criterios y se considera este síndrome siempre que se pueda demostrar que:

-Hay presencia de Hipoventilación con respuesta ventilatoria ausente o atenuada a la hipercapnia y/o hipoxia.

-Hipoventilación con frecuencia respiratoria normal y volumen corriente disminuido únicamente durante el sueño, con compromiso en vigilia igualmente.

-Ausencia de percepción de asfixia con desarrollo de compromiso fisiológico secundario a la hipercapnia y/o hipoxemia.

-Presencia de síntomas de disfunción autonómica.

-Ausencia de enfermedades primarias que pudieran ser responsables de todos los signos y síntomas.

Aunque con estos criterios se considera confirmada la enfermedad, también es necesario el estudio genético para determinar la mutación del gen^(6,10,11).

El SHCC se asocia a neurocrestopatías, alteraciones genéticas que producen un defecto en la migración de las células de la cresta neural, como pueden ser neuroblastomas, ganglioneuroma y enfermedad de Hirschsprung^(7,8,11). También se asocia a afectación de los plexos mientéricos y submucosos del aparato digestivo, presentando reflujo gastroesofágico y paresia intestinal.

La incidencia real de la enfermedad se desconoce, aunque estudios recientes valoran la probabilidad de 1 caso/200000 recién nacidos vivos (RNV). Actualmente se cree que hay unos 300 casos en el mundo. En España según el estudio realizado por la Doctora García Teresa⁽¹²⁾, la incidencia sería de 0.35 casos/100000 RNV. En la Asociación Española del Síndrome de Ondina hay 25 pacientes inscritos de todas las partes del territorio nacional. Según los autores de los

últimos estudios, la enfermedad está infradiagnosticada, ya que siendo la aparición en recién nacidos o con pocos días de vida, unido a la falta de formación sobre la misma, hace que algunos casos pasen desapercibidos y que sean diagnosticados como Cor Pulmonale o Muerte Súbita del Lactante^(6,9,12). Se estima que el 6% de los casos no superan la edad de 20.5 años⁽¹¹⁾.

Los síntomas varían dependiendo de la mutación del gen ya que no lo hace siempre de la misma manera. Los más comunes son hipercapnia e hipoxia, en distintos niveles, diaforesis, edema, taquicardia. Las anomalías oculares como pupilas anisocóricas y mióticas, xeroftalmia y oftalmoplejia también son comunes. En casos más graves aparecen convulsiones, insuficiencia cardiaca derecha, cianosis o retraso del desarrollo psicomotor^(6,9,11).

No hay evidencias científicas que demuestren que el síndrome responda a fármacos ni que se resuelvan con el crecimiento del niño. El tratamiento consiste en asegurar que la ventilación sea la adecuada, independientemente del grado de la enfermedad. Para conseguir esto, la primera elección es

la ventilación mecánica positiva a través de traqueotomía, aunque dependiendo de la presentación clínica de la enfermedad se puede optar por respiradores de presión negativa o marcapasos diafragmáticos. Para que estos niños puedan llevar una vida lo más integrada posible se les traslada a casa con apoyo ventilatorio crónico, por lo que los cuidadores tienen que ser formados en el manejo de los ventiladores, cuidados de la traqueotomía, aspiración de secreciones y resto de cuidados asociados^(6,8,10,12).

Aunque como ya se ha dicho su incidencia es escasa, las características de la enfermedad plantean un reto para enfermería. Antes de que los pacientes puedan irse del hospital, los cuidadores deben ser formados en distintas técnicas como los cuidados de traqueotomía para que puedan ir a casa y normalizar su vida, esta tarea debe ser realizada por enfermería. Es una enfermedad crónica por lo que desde Atención Primaria se debe dar apoyo a los problemas de salud que puedan surgir. Por otro lado, puede suponer un impacto bio-psico-social, por lo que se deberá estar atento para poder detectar aquellos diagnósticos enfermeros que

puedan aparecer como ansiedad, cansancio del rol del cuidador, deterioro parental, interrupción en los procesos familiares, déficit de actividades recreativas, etc. y poner en marcha planes de cuidados específicos a estos problemas entre otros⁽¹³⁾. Como profesionales es básico que la enfermería esté presente en esta enfermedad y sea capaz de dar solución a aquellos problemas de salud detectados y dar soporte tanto al paciente como a la familia en esta situación difícil y crónica.

Por lo anteriormente expuesto, el objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica actual sobre el Síndrome de Ondina e identificar las características más relevantes para poder planificar cuidados enfermeros adecuados.

METODO

El presente trabajo es una revisión narrativa, realizada mediante la búsqueda de bibliografía en bases de datos de Ciencias de la Salud: PUBMED, CINHAI, CUIDEN, SCYELO, COCHRANE PLUS, PSYCINFO, LILACS.

Se utilizó lenguaje controlado del tesoro Medical Subject Headlines (MeSH) empleando los descriptores: "*Ondine's syndrome*", "*Ondine*", "*Hypoventilation*", "*Nursing care*", "*Home care*", "*Obesity*". Y los descriptores en Ciencias de la Salud: "*Síndrome de Ondina*", "*Hipoventilación*", "*Cuidados enfermeros*", "*Cuidados domiciliarios*", "*Obesidad*". Los términos se relacionan con los operadores booleanos AND, NOT, OR.

También se utilizaron filtros como la edad, el tipo de texto, fecha de publicación e idioma. (ver Tabla 1)

Tabla 1: Filtros

• Fecha de publicación	• Últimos 11 años (2006-2017)
------------------------	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> • Edad 	<ul style="list-style-type: none"> • Desde recién nacido hasta 18 años
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de texto 	<ul style="list-style-type: none"> • Texto completo en vínculo o Free full text
<ul style="list-style-type: none"> • Idioma 	<ul style="list-style-type: none"> • Inglés y Español

Fuente: Elaboración propia

Además se fijaron criterios de inclusión y de exclusión. (ver Tabla 2)

Tabla 2: Criterios

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Textos donde se exponga la enfermedad • Estudio relativos a la enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> • Textos sobre Síndrome de Hipoventilación por obesidad. • Textos sobre Síndrome de Hipoventilación alveolar. • Textos que asocien el síndrome a

	neurocrestopatías y a la apnea del sueño.
--	---

Fuente: Elaboración propia

Se realizó una primera lectura del título y resumen para comprobar si se ajustaban al objetivo del trabajo y a los criterios de inclusión. En los artículos que se cumplían, se intentó recuperar el artículo a texto completo. Posteriormente se realizó una lectura de los mismos.

La estrategia de búsqueda realizada en las distintas bases de datos es la siguiente (ver Tabla 3)

Tabla 3: Bases de datos y búsquedas.

	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS OBTENIDOS/ SELECCIONADO
PUBMED	"sleep apnea, central"[MeSH Terms] AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2012/02/27"[PDat] : "2017/02/24"[PDat] AND English[lang] AND ("infant"[MeSH	29/7

	Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	
	"sleep apnea, central"[MeSH Terms] AND "nursing care"[MeSH Terms]	4/1
	"hypoventilation"[MeSH Terms] NOT "obesity"[MeSH Terms] AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2007/02/28"[PDat] : "2017/02/24"[PDat] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	35/8
	("hypoventilation"[MeSH Terms] NOT "obesity"[MeSH Terms]) AND "nursing care"[MeSH Terms]	0/0
	"sleep apnea, central"[MeSH Terms] AND "home care services"[MeSH Terms]	6/0

	("hypoventilation"[MeSH Terms] NOT "obesity"[MeSH Terms]) AND "home care services"[MeSH Terms]	18/0
CINHAL	hypoventilation NOT obesity Limitadores - Texto completo en vínculo; Fecha de publicación: 20060101-20171231 Especificar por SubjectAge: - all child Modos de búsqueda - Booleano/Frase	41/6
	hypoventilation NOT obesity AND nursing care	0/0
	hypoventilation NOT obesity AND home care Limitadores - Texto completo en vínculo; Fecha de publicación: 20050101-20151231 Especificar por SubjectAge: - all	5/0

	child	
	Ondine's curse Limitadores - Fecha de publicación: 20060101-20141231	7/1
CUIDEN	"Hipoventilación"	6/0
	("Hipoventilación")AND("Cuidados de enfermería")	0/0
SCIELO	(Tema:(síndrome ondina)	4/3
COCHRANE	Mesh descriptor:Hypoventilation	2/0
PSYCINFO	Ondine Limitadores-Texto completo en vínculo; Idioma :English; Grupos de edad: Childhood (birth-12yrs)	5/0
	Hypoventilation Limitadores-Texto completo en vínculo; Idioma :English; Grupos de edad: Adolescence (13-17)	8/1
	Hypoventilation AND home care Limitadores-Texto completo en	1/0

	vínculo; Idioma :English;	
	Hypoventilation AND nursing care Limitadores-Texto completo en vínculo; Idioma :English;	4/0
LILACS	Síndrome de Ondina	6/2

Fuente: Elaboración propia

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la búsqueda realizada se obtuvieron un total de 29 artículos (ver Anexo I). Después de su lectura, se establecieron cuatro categorías de análisis ya que varios de estos abordaban el mismo tema. Esta distribución de los artículos se ha considerado pertinente debido a que ayuda a organizar la información.

SÍNTOMAS, DIANÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Tras el primer caso descrito por Mellins, distintos autores han dado reporte de otros casos centrándose cada autor en distintas características de la enfermedad.

En el caso descrito por Jiménez D y cols⁽⁹⁾ se centran en los síntomas y determinan que no hay un signo patognomónico de la enfermedad, aunque si aseguran que la presentación de la patología se produce en recién nacidos donde las respiraciones son monótonas y superficiales durante el sueño o incluso la vigilia. Determinan que puede haber otras complicaciones que no son comunes en todos los pacientes como pueden ser edema, taquicardia, diaforesis y signos de insuficiencia cardiaca derecha. En casos más graves pueden aparecer síntomas de disfunción orgánica por hipoxemia e hipercapnia crónica, convulsiones, enfermedad cardiaca pulmonar (Cor pulmonale) o retraso en el desarrollo motor.

Siguiendo con la explicación de los síntomas, Amín R y cols⁽¹⁴⁾ presentaron el único caso descrito de gemelos que padecen el síndrome, aunque la presentación clínica es distinta en ambos. Uno padece hipoxia solo durante el sueño,

mientras que el otro hermano la padece tanto en vigilia como en el sueño.

Preutthipan A y cols⁽¹⁵⁾ en la presentación de su caso, describieron a dos pacientes y resaltaron como síntomas principales la apnea y la cianosis desde el nacimiento.

El SHCC está asociado a neurocrestopatías, enfermedad secundaria al desarrollo anómalo de la cresta neural durante la formación del embrión, entre ella se encuentra la enfermedad de Hirschprung y los neuroblastomas. Wang T, Su Y y Lai M⁽¹⁶⁾, presentaron un caso donde el paciente sufre enfermedad de Hirschprung. Los autores dieron datos sobre relación entre ambas enfermedades, señalando que el SHCC se asocia en un 20% a la enfermedad de Hirschprung y un 5% a neuroblastomas.

Algunos autores defienden que la enfermedad pasa desapercibida, en el caso descrito por Szczapa y cols⁽¹⁷⁾ se llegó al diagnóstico de SHCC en un primer caso a través del diagnóstico de un segundo nacimiento. Una mujer dio a luz a una niña que, supuestamente durante el parto sufrió hipoxia, lo que le provocó parálisis cerebral y la necesidad de

ventilación mecánica a través de traqueotomía. En un segundo embarazo se toman medidas de prevención y se realiza una cesárea. La niña empezó con buena respiración espontánea, hasta el tercer minuto de vida donde empieza con episodios de desaturación y apneas asociadas con acidosis respiratoria. Se empezó tratamiento con ventilación no invasiva, pero no fue suficiente por lo que se procedió a la intubación y ventilación mecánica. Tras la coincidencia de los síntomas en los hermanos y cumplir los criterios de diagnóstico de la enfermedad, se realizó la monitorización de la actividad eléctrica diafragmática, ya que ésta es representativa del impulso central respiratorio. Con todo esto, se diagnosticó que ambos hermanos sufrían SHCC.

Siguiendo con las manifestaciones, Mañé F y Raggio V⁽⁸⁾ describieron el caso de una niña con una grave hipoxia durante el sueño, que tuvo que ser intubada. También sufría alteración en la deglución por lo que era alimentada por gastrostomía. Tras las complicaciones de la hipoxia, de la intubación orotraqueal y las recurrentes neumonías de gérmenes multirresistentes la niña evolucionó negativamente

y falleció. En este caso se diagnosticó el SHCC por los criterios comúnmente utilizados: 1) Evidencia persistente de hipoxia durante el sueño; 2) Inicio de los síntomas antes del año de vida; 3) Ausencia de enfermedad pulmonar o neuromuscular primaria que pueda explicar la hipoventilación; 4) Ausencia de enfermedad cardíaca primaria.

Aunque la hipoxia parece un síntoma en común, en el caso que reportaron Warner M y Berry R⁽¹⁸⁾ comentan que es necesario el descarte de otras causas de hipoventilación como pueden ser miopatías, parálisis diafragmática y anomalías del pulmón. También hablan sobre otras formas de desregularización autonómica que sufren estos pacientes como puede ser alteraciones esofágicas, tumores de la cresta neural, disminución de la frecuencia cardíaca, sudoración profusa o disminución de la temperatura corporal.

Rajendran G, Kessler M y Manning F⁽¹⁹⁾ demostró cómo se puede hacer un diagnóstico prenatal. Hablan de una mujer que a los 3 años, le diagnosticaron SHCC y a los 21 años estaba embarazada. A través de distintas técnicas se

midieron los movimientos respiratorios fetales y se observó que en situación de apnea de la madre, el feto no inicia respiración fetal. A través del estudio genético del bebe y la madre se confirmó que ambos portaban la mutación y que padecían SHCC.

Analizando los datos expuestos anteriormente, se puede decir que hay una gran variabilidad de síntomas siendo la hipoxia el síntoma en común en los casos presentados.

Dentro de la misma ER, las diferentes manifestaciones que puede presentar se deben a las mutaciones genéticas.

En 1980 se empezó a investigar si había algún gen implicado en la aparición del SHCC. Al principio las búsquedas realizadas en bases genéticas estaban restringidas a genes conocidos, hasta que en 2003 se descubrió que el gen PHOX2B estaba implicado, ya que juega un papel clave en el desarrollo de los circuitos reflejos del Sistema Nervioso Autónomo (SNA).

Siguiendo con las investigaciones Wesse-Mayer y cols⁽¹⁰⁾ estudiaron la relación de la mutación del gen e identificaron

diversos tipos de mutaciones, lo que conlleva la diversidad de síntomas. También establecieron el primer ensayo clínico para el diagnóstico de SHCC. Por otro lado comentaron como Amiel y cols. determinaron que el gen PHXO2B se expresaba en neuronas que controlan los aparatos digestivo, cardiovascular y respiratorio.

Kwon K y cols⁽²⁰⁾ en la presentación de un caso clínico explicaron que el gen ha sido asignado al cromosoma 4p12 y que consta de 3 axones. En el 97% de los pacientes con SHCC se ha detectado la mutación del gen. Además se basaron en un estudio de Weese-Mayer para sugerir que dependiendo de la mutación hay distintos síntomas del SNA y que hay una asociación significativa entre el número de repeticiones en las mutaciones y el apoyo ventilatorio necesario. Por otro lado afirmaron que una mutación heterocigótica en PHXO2B es suficiente para desarrollar SHCC y por tanto queda confirmado que su patrón es de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.

Siguiendo con textos que hablan del gen, Aminoto Y y cols⁽²¹⁾ presentaron un caso de apnea central del sueño,

detectaron que la apnea era inusual y al hacer un estudio genético vieron que había mutación en el gen PHOX2B, por lo que la diagnosticaron como SHCC y propusieron que esta apnea puede ser un subtipo del síndrome. También dividen las mutaciones del gen en PARM y no PARM. Las mutaciones PARM afectan al 90% de los casos y se asocian a enfermedad más grave y a la necesidad de soporte ventilatorio. Las no PARM están asociadas a la enfermedad de Hirschsprung con afectación extensa del intestino y mayor riesgo tumoral.

Patwari P y cols⁽²²⁾ realizaron un estudio relacionando la mutación del gen con los procesos de la respiración. Partían del origen de la mutación, ya que puede ser heredada de los progenitores (que pueden ser portadores o enfermos) o bien originada justo en el momento de la fecundación, a este caso se le llama mutación en novo. En el cerebro hay múltiples sitios relacionados con la respiración como puede ser la corteza cingulada, la corteza prefrontal, el hipotálamo, etc., que están afectados en los niños con SHCC. Los investigadores en este estudio no pudieron determinar si este

hecho está producido por la mutación del gen o si por el contrario están producidos por los recurrentes episodios de hipoxia e hipercapnia.

Aunque casi todos los autores defienden la necesidad de determinar la mutación del gen para el diagnóstico de SHCC, Szczapa T y cols⁽¹⁷⁾ abogaron por un diagnóstico precoz y propusieron medir la actividad eléctrica del diafragma como diagnóstico provisional. Con un sensor colocado en el esófago se puede medir el CO₂ al final de la espiración, lo que puede ayudar a evaluar el impulso respiratorio neural y el control respiratorio y, por tanto, obtener un diagnóstico provisional del SHCC.

En la línea de diagnóstico Rajendran G, Kessler M y Manning F⁽¹⁹⁾ recomendaron que si hay sospecha de SHCC, se debe de hacer una tomografía computerizada del cerebro y del tronco cerebral para descartar anomalías anatómicas, polisomnografía para la confirmación de los patrones respiratorios, pruebas de función pulmonar, broncoscopia, radiografía de tórax, ecografía diafragmática,

electrocardiograma y Holter para descartar cardiopatías y una evaluación de la función enzimática y metabólica.

Parece ser que no hay unanimidad entre los autores para la determinación del SHCC y aunque muchos se decantan por las pruebas genéticas, éstas tardan tiempo en realizarse además de ser costosas, por lo que proponen otras formas de diagnóstico. También hay que tener en cuenta que un 3% de la población con SHCC no tiene la mutación del gen así que son necesarias otras pruebas para corroborar la enfermedad.

La diversidad de opiniones puede observarse en el estudio realizado por Hasegawa H y cols⁽²³⁾ sobre vigilancia epidemiológica de SHCC en Japón. En conclusiones, manifestaron que no hubo consenso entre los distintos participantes para determinar el método de diagnóstico o la terapia más apropiada para los casos de SHCC en Japón.

Teniendo en cuenta los síntomas y el diagnóstico, cabe entender que el tratamiento también es dispar. Como norma, el tratamiento debe consistir en mantener una ventilación adecuada durante la vigilia y el sueño. El SHCC no se resuelve con la edad y es necesario un apoyo ventilatorio

crónico, ya que la administración solo de oxígeno alivia la cianosis pero no la hipertensión pulmonar.

Según Wesse-Mayers y cols⁽¹⁰⁾ los tipos de ventilación serían: intubación con ventilación mecánica en los casos más graves, ventilación con presión positiva a través de traqueotomía, presión positiva en dos niveles a través de vía nasal o máscara facial, presión negativa torácica y marcapasos diafragmático. La ventilación de primera elección es la ventilación positiva a través de traqueotomía, ya que existen ventiladores portátiles, lo que facilitaría el traslado a casa. Este tipo de ventilación también permite aprender a hablar a los pacientes y además reduce el riesgo de traqueomalacia. La ventilación positiva a dos niveles se administra a través de máscara nasal o facial; es desaconsejable ya que es más molesta para el paciente y en el caso de vómito se puede producir broncoaspiración. Además, el portar la máscara puede producir hipoplasia facial, por lo que si se opta por este método debe de haber un estrecho seguimiento por parte de pediatría. El gran beneficio de esta ventilación sería la no necesidad de

traqueotomía, aunque no sirve para todos los niños, se utilizan en niños más mayores y en casos de SHCC leves. La ventilación de presión negativa, consiste en aplicar presión para que el tórax y el abdomen se expandan. No en todos los casos es necesaria la traqueotomía y un número muy limitado de niños han pasado con éxito de la ventilación positiva con traqueotomía a este tipo de ventilación sin traqueotomía. El marcapasos diafragmático estimula al nervio frénico lo que causa una contracción del diafragma lo que genera la respiración. Se utiliza para niños que necesitan ventilación las 24 horas, este método sería para utilizarlo durante el día, por la noche se aconseja una monitorización exhaustiva.

Por su parte Amin R y cols⁽¹⁴⁾ expusieron que, aunque la ventilación invasiva es la primera elección para el tratamiento, la ventilación no invasiva se utiliza cada vez más ya que se intenta pasar de invasiva a no invasiva con el aumento de la edad. Hicieron referencia a un estudio de 196 pacientes de SHCC, donde el 14.3% no habían sufrido traqueotomía y que en muy pocos casos se administró desde

el principio ventilación no invasiva. También desaconseja el uso de oxígeno complementario ya que este no reduce las complicaciones como puede ser la hipertensión pulmonar y además puede exacerbar la hipoventilación ya que puede reprimir más el impulso respiratorio.

Dentro de la variabilidad de los tratamientos los distintos autores defienden uno u otro, por ejemplo, Kolb K y cols⁽²⁴⁾ presentaron un caso donde el paciente sufría bradiarritmias y llevaba implantado un marcapasos cardiaco, en esta situación defienden que la mejor manera ventilatoria es un marcapasos diafragmático, ya que no interfieren entre ellos, aunque no pueden determinar si para otros sistemas de estimulación cardiaca sería la mejor opción.

Para los pacientes con SHCC la elección del soporte ventilatorio según Vagiakis E y cols⁽²⁵⁾ depende de factores como la eficacia, la practicidad, la aceptación psicosocial, complicaciones y costes. El método estándar consiste en ventilación mecánica a través de traqueotomía, pero ellos consideraron que no era lo ideal, ya que la traqueotomía va asociada a trastornos del desarrollo del habla y el lenguaje y

con infecciones frecuentes en el tracto respiratorio. En el caso que plantearon, a una chica de dieciséis años se pasó de ventilación positiva por traqueotomía a BIPAP, ya que había razones psicosociales asociadas a la traqueotomía. El cambio fue un éxito y recomendaron este tipo de ventilación.

Como hemos visto el soporte ventilatorio es necesario, Reverdin A y cols⁽²⁶⁾ reivindicaron la importancia de las vías respiratorias, ya que en el caso que reportaron el modo ventilatorio era el adecuado, pero éste originó anomalías en las vías aéreas superiores como traqueomalacia, obstrucción de la glotis y parálisis de las cuerdas vocales.

Para el tratamiento de la enfermedad no se contempla ningún procedimiento farmacéutico aunque Alarcón J y cols⁽⁷⁾ reportaron un caso donde el niño es tratado con *metilfenidato*, medicamento utilizado en el tratamiento de trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Se trata de un psicoestimulante cuyo mecanismo de acción es bloquear la recaptación de noradrenalina y dopamina. Según los autores el tratamiento podría ser efectivo en muchos pacientes con SHCC.

Siguiendo con tratamiento farmacológico Patwari P y cols⁽²²⁾ encontraron dos casos de mujeres que al tomar progesterona mejoraban su ventilación. Creían que la progesterona podría inducir a aumentar la ventilación pero esto iba a depender del estado del hipotálamo.

Llama la atención que, independientemente del tratamiento escogido para los pacientes, ninguno de los investigadores nombre los cuidados asociados a ellos o la necesidad de personal sanitario para llevarlos a cabo o para la enseñanza de los mismos. Teniendo en cuenta el tratamiento, que incluye traqueotomía y ventilación mecánica, donde la enfermera debe enseñar a los padres los cuidados antes de la marcha a casa y donde una vez en el domicilio deben seguir supervisando no solo los cuidados, sino la situación del núcleo familiar, se echa en falta que no se haga referencia en la literatura a la figura de la enfermera o incluso que no haya ningún estudio o guía hecho por profesionales enfermeros sobre esta enfermedad y sus cuidados. García JM y cols⁽²⁷⁾ en su publicación en el Acta Pediátrica Española hablaron de la obligación de la continuidad asistencial desde atención

primaria para estos pacientes y marca los planes de cuidados que la enfermera debe de llevar a cabo para dar dicho soporte entre los que se encuentran el cuidado de traqueotomía, revisión de la ventilación mecánica, administración de vacunas, supervisión de actividades propias de los niños, apoyo a la madre, etc. Sería necesario tener en cuenta las características de la enfermedad y desde enfermería crear un plan de cuidados individualizado tanto en hospitalización como en atención domiciliaria.

COMPLICACIONES

Existen algunos estudios centrados en las estructuras cerebrales buscando explicación a las complicaciones que sufren estos niños.

En el estudio de Kumar R y cols⁽²⁸⁾ se centraron en el núcleo caudado, una estructura del cerebro que juega un papel importante en el aprendizaje, memoria, cognición y estado de ánimo. Según el estudio, los niños con SHCC tienen esta estructura con menor volumen. No se sabe bien la causa, plantearon que puede ser por el desarrollo de la mutación del PHOX2B o por una mala perfusión resultante de la

mutación. La reducción del volumen del núcleo caudado puede provocar déficits de humor que pueden aparecer como ansiedad, aunque una característica común es la apatía hacia el autocuidado lo que conlleva que realicen comportamientos peligrosos. También aparecen déficits cognitivos como problemas en la memoria, en la atención y en la interacción social. Los déficits de aprendizaje y atención se manifiestan con poca flexibilidad mental, falta de motivación y fluidez verbal.

Por su parte Macey PM y cols⁽²⁹⁾ estudiaron el hipocampo y determinaron que los niños con SHCC tienen una reducción en el volumen de éste aunque no pudieron explicar si se producía por la exposición a la hipoxia, por perfusión inadecuada debido a la desregularización autonómica o por déficit de desarrollo por las mutaciones del PHXO2B. Las funciones asociadas al hipocampo son la memoria reciente y espacial, el humor y la participación en las respuestas a los estímulos. Por ello muchos niños con SHCC tienen falta de memoria o consolidación de la misma incluyendo la espacial. También es normal que tengan déficits en

conceptos matemáticos. Por otro lado, los trastornos del humor, ansiedad, depresión y otros problemas psicológicos también son comunes en estos niños. Según este estudio, al haber un deterioro de los núcleos autonómicos que afectan al control simpático y parasimpático hace que haya otros síntomas como sudoración profusa, alteración en la frecuencia cardíaca, síncope, alteraciones pupilares y regulación deficiente de la temperatura.

En otro estudio que realizó Macey PM y cols⁽³⁰⁾ se centraron en la alteración del espesor cortical y la materia gris. No pudieron determinar a qué se debía, pero si describieron que el SHCC no es solo falta de respuesta a hipoxia e hipercapnia sino que también se asocia a alteraciones de distintas zonas del cerebro que se expresan con alteraciones cognitivas y trastornos del humor.

Las alteraciones cerebrales conllevan otros signos como puede ser modificaciones en la actividad eléctrica neuronal. Trang H, Zada TM y Heraut F⁽³⁰⁾ hicieron un estudio sobre la integridad de los trayectos auditivos en niños con SHCC e intentaron determinar si resultaban afectados. Realizaron la

prueba de potenciales evocados auditivos con la que se puede medir la actividad eléctrica neuronal. Según el estudio había anomalías en los potenciales en un 40% de los niños, de las cuales, el 20% estaban producidas por alteraciones en el tallo cerebral. Sostuvieron que las alteraciones se producen por un mal desarrollo o una desmineralización neuronal a consecuencia de las mutaciones genéticas.

Otra de las estructuras alteradas del cerebro es el *Locus coeruleus* (LC) que se encuentra en el tallo cerebral. Nobuta H y cols⁽³²⁾ realizaron un estudio donde explicaban que esta estructura es la encargada de formar los neurotransmisores noradrenérgicos en el sistema nervioso central. La mutación de PHOX2B inhibe el trabajo del LC por lo que no se produce la especificación de los quimiorreceptores. En el estudio se explicaba que la pérdida de LC está asociada a una disminución marcada de la frecuencia respiratoria. También sugirieron que la disfunción del LC podría explicar, en parte, la insensibilidad al CO₂ y la falta de excitación en los pacientes con SHCC. Plantearon que una estimulación

temprana farmacológica de los receptores noradrenérgicos podría retrasar la progresión de la enfermedad.

Siguiendo con los estudios del cerebro Kumar R y cols⁽³³⁾ explicaron en su estudio sobre la materia gris, que la progresión de ésta va aumentando el volumen desde la etapa temprana de la vida hasta la pubertad, debido al incremento de las neuronas y la glía. A partir de la pubertad ésta empieza a declinar. Los niños con SHCC muestran reducción en el volumen posiblemente por los mecanismos de hipoxia. Estas reducciones del volumen en distintas estructuras del cerebro pueden afectar a la presión arterial, la regulación simpática y parasimpática, frecuencia cardíaca, etc. La alteración en el núcleo caudado que está implicado en conductas motoras y cognitivas, así como la motivación es un motivo de preocupación ya que lesiones en esta estructura puede contribuir a que los niños lleven a cabo conductas de riesgo como pueden ser aguantar la respiración debajo del agua, el consumo de alcohol y el descuido de la ventilación nocturna.

Trobliger R y cols⁽³⁴⁾ presentaron un caso de un niño de 16 años que inicialmente presentaba un leve retraso intelectual. A través de distintas escalas realizaron una valoración neuropsicológica que reveló que el paciente sufría discapacidad del lenguaje no verbal (TANV) que se caracteriza por impulsividad, desafío, pocas habilidades de socialización, ansiedad además de alteraciones motoras. Aunque el paciente está diagnosticado de SHCC no sufre la mutación del gen por lo que los autores propusieron que TANV puede ser una característica de estos pacientes. Por otro lado, también expusieron la necesidad de un enfoque integral, no solo teniendo en cuenta los aspectos físicos sino también los genéticos, en la evaluación y tratamiento de los pacientes con SHCC.

En la misma línea el estudio de Charnay A y cols⁽³⁵⁾ pusieron de relieve la importancia de la vigilancia y la intervención en el desarrollo neurológico de niños con SHCC desde que son preescolares, ya que los síntomas del deterioro cognitivo o motor se hacen latentes desde edades muy tempranas.

Todos los sistemas y órganos que estén inervados por el SNA se pueden ver afectados en el SHCC. En el estudio realizado por Gelwane G y cols⁽³⁶⁾ relacionaron hiperglucemias intermitentes anormales en niños con SHCC. Aunque el estudio tenía algunas limitaciones, los autores aconsejaron la vigilancia del metabolismo de la glucosa a largo plazo para poder determinar la homeostasis de la glucosa en estos pacientes.

Como se puede observar las alteraciones motoras y cognitivas están íntimamente ligadas al síndrome por lo que ya no solo se trata de "hipoxia", sino que la enfermedad es mucho más compleja y de características muy diversas.

REPERCUSIÓN ECONÓMICA

En los estudios y casos clínicos analizados poco se habla del impacto económico de esta enfermedad. Solo dos autores lo mencionan. Jiménez D y cols⁽⁹⁾ en el reporte de un caso diagnosticado en Antioquia, expresaron la complejidad del diagnóstico y tratamiento de ésta enfermedad en lugares con importantes barreras socioeconómicas. Comentaron que es un reto diagnóstico, ya que la variedad de expresiones

clínicas así como las limitaciones para realizar las pruebas diagnósticas en países con barreras económicas y políticas como Colombia, hacen muy difícil el reconocimiento de la enfermedad.

Preutthipan A y cols⁽¹⁵⁾ presentaron el caso de dos niñas taiwanesas las cuales, tras ser diagnosticadas de SHCC fueron mandadas a casa sin ningún soporte ventilatorio, ya que éste lo tenían que sufragar las familias, que tenían pocos recursos económicos. Una de ellas desarrollo Cor pulmonale además de otras complicaciones que le podrían haber llevado a la muerte antes de tiempo sino hubiera sido porque este grupo de investigadores consiguieron a través de donaciones, comprar dos ventiladores mecánicos para ambas pacientes.

Hay que tener en cuenta que la enfermedad implica un coste, no solo para el tratamiento de base, a éste además debemos añadir las alteraciones cognitivas y motoras que pueden ir asociadas a la enfermedad y que podrían incrementar el gasto. En los estudios obtenidos no se ha encontrado ningún texto que determine el coste económico del síndrome.

En España, según la presidenta de la Asociación de Ondine SHCC, Beatriu Tudela, el gasto de la enfermedad depende de las ayudas prestadas por las Comunidades Autónomas y el Gobierno Central, no siendo iguales en el territorio nacional.

En su caso, la Comunidad Valenciana le oferta una enfermera en turno de mañana que acompaña a su hijo a un colegio especial ya que padece autismo. Los gastos de desplazamiento a este centro lo sufragan los cuidadores. Por otro lado, el paciente asiste al logopeda y pedagogo y aunque reciben una subvención para ello por parte del Ministerio Educación, también les conlleva un gasto. En las dos actividades expuestas, los cuidadores desembolsan unos 500 euros al mes. En otro caso en Andalucía el paciente está acogido a la Ley de la Dependencia lo que le otorga el desplazamiento a una Unidad de Estancia Diurna desde las nueve de la mañana hasta las cuatro de la tarde, además del apoyo de dos horas a la semana de una persona. La Comunidad le abona una paga no contributiva de la cual se le retira el 25% para esta Unidad. El paciente es visitado por

fisioterapeuta y dentista, gasto que costean los cuidadores, además de varias actividades lúdicas como taller de musicoterapia que también abonan ellos.

El factor económico podría ser una complicación más en la enfermedad. Algunos cuidadores deben abandonar sus trabajos, con lo que los ingresos de la unidad familiar se ven reducidos con los problemas que esta situación de debilidad económica puede suponer en la familia.

PROBLEMAS EN LOS CUIDADORES.

Aunque en algunos estudios, se comenta la importancia del papel de los cuidadores en la calidad de vida de los pacientes con SHCC, no se han encontrado textos que evalúen la carga de trabajo de los cuidadores o su situación emocional. Paddeu EM y cols⁽³⁷⁾ realizaron un estudio donde querían determinar la calidad del sueño de los cuidadores ya que daban por hecho que los pacientes duermen bien, pero se planteaban la pregunta: *¿y los cuidadores?* Tras realizar un estudio comparando cuidadores de niños no enfermos con cuidadores de niños con SHCC, los resultados llamaron la atención. Los efectos del síndrome eran distintos en las

madres que en los padres. Los padres estaban más afectados por somnolencia diurna, ya que al trabajar fuera de casa no tenían la oportunidad de dormir durante el día. Las madres sin embargo tenían más tendencia a la depresión y a una mala calidad del sueño y los autores lo relacionaron con el sufrimiento psicológico.

La Asociación de Ondine SHCC, manifiesta que los problemas de los cuidadores son variables y podrían depender de la forma de afrontamiento de la enfermedad. Además reclaman más ayudas económicas, piden que haya unanimidad entre ellas y que no existan diferencias según la Comunidad Autónoma que las conceda. Así mismo exigen más investigación que mejore la vida de los pacientes con SHCC y sus cuidadores. Por otra parte hacen referencia que desde Atención Primaria reciben poco apoyo⁽³⁸⁾.

Dada la diversidad de la enfermedad sería necesario establecer líneas de investigación de corte cualitativo sobre la manera de afrontamiento en los cuidadores y cuáles son las demandas de cuidados que reclaman a los profesionales enfermeros. Por otro lado el aspecto económico puede

incidir en la familia por lo que habría que realizar estudios para intentar determinar cómo puede afectar al paciente, así como en los cuidadores, ya que como algunos autores han comentado, el nivel económico puede influir en el pronóstico y tratamiento. También podría ayudar a impulsar la búsqueda de nuevos métodos más económicos y accesibles.

Queda patente la complejidad de esta enfermedad. Como los datos indican, la variabilidad de los síntomas y las complicaciones, la dificultad y la confusión para el diagnóstico, las dudas planteadas por algunos autores sobre el tratamiento de base unido a la edad de debut de la enfermedad, hacen de ella una patología de difícil abordaje.

Así mismo es necesaria la información y formación en este tipo de enfermedades para poder afrontar el reto que suponen para el personal sanitario⁽⁵⁾.

La limitación principal de este trabajo ha sido encontrar pocas publicaciones sobre el síndrome además de no poder acceder a todos los artículos en texto libre pudiendo haber sido excluida información relevante sobre el tema.

CONCLUSIONES

- El SHCC es una enfermedad con múltiples manifestaciones, siendo la más común la hipoxia. Se asocia a retrasos cognitivos y motores.

- El diagnóstico es complicado, en la actualidad, se basa en determinar la mutación del gen PHOX2B y en el descarte de otras enfermedades.
- El tratamiento de base es ventilación positiva a través de traqueotomía, aunque hay que estudiar los casos de manera individual para determinar el mejor procedimiento.
- Los problemas en los cuidadores varían y puede depender, entre otros factores, de la forma de afrontamiento ante la enfermedad.
- En los estudios obtenidos no se ha encontrado ningún texto que determine el coste económico del síndrome, cuando el factor económico, puede ser una complicación más en la enfermedad.
- Destaca la ausencia del papel de la enfermería en esta patología a pesar de ser una enfermedad crónica, con una alta dependencia y necesidad de cuidados especializados.
- Es necesario ampliar los estudios sobre la enfermedad en sus distintos aspectos, además de información y formación,

para poder afrontar el reto de cuidados que supone para el personal sanitario.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia por aguantar la montaña rusa que ha sido no solo este trabajo, sino la carrera en general. Gracias a mis niños de la Universidad por ayudarme. Gracias a Beatriu por ser tan generosa y compartir conmigo lo que es el SHCC. Gracias a Martirio y Ricardo por su lección de vida. Gracias a Amelia de la Llana y Candelas Gil por resolver mis dudas. Por supuesto gracias a mi tutora Pilar Palazuelos por entender mis necesidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sireau N(Ed).Enfermedades raras: Retos y oportunidades para emprendedores sociales. Shelfeld Greenleaf Publishing Lim.;2013.

2. Gonzales De La Vega, Luis, Hernández-Córdova G, Sobrzano S. Enfermedades huérfanas en pediatría: a propósito del día mundial de las enfermedades raras. Revista médica de Chile. 2013 Feb; 141(2):270-271. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000200019>
3. Federación Española de Enfermedades Raras [Internet]. Madrid: Federación Española de Enfermedades Raras;2003 [actualizado 12Dic 2017; citado 20 dic 2016]. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org>
4. Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 270. Sábado 11 noviembre 2006.
5. Gonzalez Lamuño Lozano MJ, García M Enfermedades complejas de baja prevalencia en pediatría. Bol Pediatr 1998; 38:213-216.
6. Costa Orway JA, Ódena Pons M. Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. Anales de Pediatría. 2005

November 1; 63(5):426-432. Disponible en:
<https://doi.org/10.1157/13080408>

7. Alarcon J, Rojas JP, Meneses DK, Ocampo GM, Patio P. Síndrome de hipoventilación central. Acta Neurol Colomb 20130; 29(3):209-214.

8. Mañé Garzón F, Raggio V. Maldición de Ondina: presentación de un caso clínico. Archivos de Pediatría del Uruguay 2007; 78(1):29-34.

9. Jiménez Marín D, Londoño Salinas AM, Rojas Jiménez S, Lopera Valle JS. Síndrome de Ondina, hipoventilación central congénita idiopática. Revista Cubana de Pediatría 2015; 87(2):247-253.

10. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010; 181(6):626-644. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200807-1069ST>

11. Liess BD, Dost JS, Templer JW, Tobias JD. Congenital central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse) with survival into adulthood. *Clin Pediatr (Phila)* 2008 Nov; 47(9):941-946.

12. Pacientes españoles con síndrome de hipoventilación central incluidos en el Registro europeo. Datos del 2015. *Anales de Pediatría: Elsevier*. 2016. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.05.008>

13. VV.AA NANDA Internacional. Diagnósticos enfermeros: Definiciones y clasificación, 2012-2014. España: Elsevier; 2013.

14. Amin R, Rieskstins A, Al-Saleh S, Massicotte C, Coates AL, MacLusky I. Presentation and Treatment of Monozygotic Twins with Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Canadian respiratory journal*. 2011; 18(2):87-89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/989741>

15. Preutthipan A, Kuptanon T, Kamalaporn H, Leejakpai A, Nugboon M, Wattanasirichaigoon D. Using non-invasive bi-

level positive airway pressure ventilator via tracheostomy in children with congenital central hypoventilation syndrome: two case reports. *Journal of medical case reports* 2015; 9(1):149.

16. Wang T, Su Y, Lai M. PHOX2B Mutation in a Taiwanese Newborn with Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Pediatrics & Neonatology*. 2014 February; 55(1):68-70. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.12.003>

17. Szczapa T, Beck J, Migdal M, Gadzinowski J. Monitoring diaphragm electrical activity and the detection of congenital central hypoventilation syndrome in a newborn. *J Perinatol* 2013 November; 33(11):905-907.

18. Wagner MH, Berry RB. A Full Term Infant with Cyanotic Episodes. *J Clin Sleep Med* 2007 -6-15; 3(4):425-426.

19. Rajendran G, Kessler M, Manning F. Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse): prenatal

diagnosis and fetal breathing characteristics. *Journal of Perinatology* 2009; 29(10):712-713.

20. Kwon K, Park S, Byun S, Kim S, Hwang S. A case of congenital central hypoventilation syndrome with PHOX2B gene mutation in a Korean neonate. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(8):1237-1240. Disponible en:

<https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.8.1237>

21. Amimoto Y, Okada K, Nakano H, Sasaki A, Hayasaka K, Odajima H. A Case of Congenital Central Hypoventilation Syndrome with a Novel Mutation of the PHOX2B Gene Presenting as Central Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2014 -3-15; 10(3):327-329.

22. Patwari PP, Carroll MS, Rand CM, Kumar R, Harper RM, Weese-Mayer DE. Congenital Central Hypoventilation Syndrome and the PHOX2B Gene: A Model of Respiratory and Autonomic Dysregulation. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010 -10-31; 173(3):322-335. Disponible en:

<http://doi.org/10.1016/j.resp.2010.06.013>

23. Hasegawa H, Kawasaki K, Inoue H, Umehara M, Takase M. Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatrics International* 2012 February 1; 54(1):123-126.
24. Kolb C, Eicken A, Zrenner B, Schmitt C. Cardiac Pacing in a Patient with Diaphragm Pacing for Congenital Central Hypoventilation Syndrome (Ondine's Curse). *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2006 July 1; 17(7):789-791.
25. Vagiakis E, Koutsourelakis I, Perraki E, Roussos C, Mastora Z, Zakynthinos S, et al. Average volume-assured pressure support in a 16-year-old girl with congenital central hypoventilation syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM :official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2010 Dec 15; 6(6):609-612.
26. Reverdin AK, Mosquera R, Colasurdo GN, Jon CK, Clements RM. Airway obstruction in congenital central hypoventilation syndrome. *BMJ Case Reports* 2014 -05-19; 2014: bcr2013200911.

27. García Puga J, Hortal Carmona J, Morillas H, Robles H, López Peña S, Jiménez Romero T, et al. Síndrome de hipoventilación central congénita y su continuidad asistencial en atención primaria. *Acta Pediátrica Española* 2009;67(8):396-400.

28. Kumar R, Ahdout R, Macey PM, Woo MA, Avedissian C, Thompson PM, et al. Reduced caudate nuclei volumes in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Neuroscience*. 2009 November 10; 163(4):1373-1379. Disponible en:

<http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.07.038>

29. Macey PM, Richard CA, Kumar R, Woo MA, Ogren JA, Avedissian C, et al. Hippocampal Volume Reduction in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *PLoS One*. 2009 -7-30; 4(7). Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006436>

30. Macey PM, Moiyadi AS, Kumar R, Woo MA, Harper RM. Decreased Cortical Thickness in Central

Hypoventilation Syndrome. *Cereb Cortex*. 2012 -8; 22(8):1728-1737. Disponible en:

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhr235>

31. Trang H, Zada TM, Heraut F. Abnormal auditory pathways in PHOX2B mutation positive congenital central hypoventilation syndrome. *BMC neurology* [Internet]. 2015 [citado 8 Feb 2017]; 15(1):41. Disponible en:

<https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-015-0299-z>

32. Nobuta H, Cilio MR, Danhaive O, Tsai H, Tupal S, Chang SM, et al. Dysregulation of locus coeruleus development in congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Neuropathol* 2015; 130(2):171-183.

33. Kumar R, Woo MS, Macey PM, Woo MA, Harper RM. Progressive Gray Matter Changes in Patients with Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Pediatr Res* 2012 -6; 71(6):701-706.

34. Trobliger R, Zaroff CM, Grayson RH, Higgins JJ. A nonverbal learning disability in a case of central

hypoventilation syndrome without a PHOX2B gene mutation. *Child Neuropsychology*. 2010 March; 16(2):202-208. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1080/09297040903266897>

35. Charnay AJ, Antisdel-Lomaglio JE, Zelko FA, Rand CM, Le M, Gordon SC, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: Neurocognition already reduced in preschool-aged children. *Chest* 2016 March 1; 149(3):809-815.

36. Gelwane G, Trang H, Carel J, Dauger S, Lger J. Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr*. 2013; 162(1):176. e2. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.036>

37. Paddeu EM, Giganti F, Piumelli R, De Masi S, Filippi L, Viggiano MP, et al. Sleeping problems in mothers and fathers of patients suffering from congenital central hypoventilation syndrome. *Sleep and Breathing* 2015; 19(3):1057-1064.

38. Asociación Ondine [Internet]. Málaga: Asociación Ondine; 2001[actualizado 1 Dic 2016; citado 20 dic 2016]. Disponible en: <http://www.sindromedeondine.es/>

ANEXO

ANEXO 1

Tabla: Artículos

AUTOR	TÍTULO	AÑO	TIPO ESTUDIO	RESUMEN
Amimoto Y, Okada K, Nakano H, Sasaki A,	A case of Congenital Central Hypoventilation	2014	Caso clínico	Los autores identifican una nueva mutación del gen PHOX2B y sugieren que la apnea central del

Hayasaka K, Odajima H.	Syndrome with a Novel Mutation of the PHOX2B Gene Presenting as Central Sleep Apnea.			sueño es un fenotipo de esta mutación.
Wang T, Su Y, Lai M	PHOX2B Mutation in a Taiwanese Newborn with Congenital Central Hypoventilation Syndrome.	2014	Caso clínico	Caso donde los autores explican la relación del Síndrome de Hipoventilación Central Congénita (SHCC) con neurocrestopatías
Trang H, Masri Zada T, Heraut F.	Abnormal auditory pathways in PHOX2B mutation positive congenital central hypoventilation syndrome.	2015	Investigación	Estudio cuyo objetivo es evaluar la integridad de los trayectos auditivos en SHCC e investigar sobre la afectación de los mismos.
Reverdin AK, Mosquera R, Colasurdo GN, Jon CK, Clements RM.	Airway obstruction in congenital central hypoventilation syndrome.	2014	Caso clínico	En el caso se describen anomalías producidas en las vías aéreas superiores producidas por la ventilación mecánica utilizada como tratamiento en SHCC

Nobuta H, Cilio MR, Danhaive O, Tsai H, Tupal S, Chang SM et al.	Dysregulation of locus coeruleus development in congenital central hypoventilation syndrome.	2015	Investigación	Los autores estudian la función del Locus coeruleus en la biopatología de SHCC y proponen que la disfunción de éste puede explicar la falta de excitación respiratoria normal.
Kumar R, Woo MS, Macey PM, Woo MA, Harper RM	Progressive Gray Matter Changes in Patients with Congenital Central Hypoventilation Syndrome.	2012	Casos- control	Estudio donde se observa la reducción de la materia gris en pacientes con SHCC, lo que explica las alteraciones cognitivas y motoras en estos pacientes.
Preuttipan A, Kuptanon T, Kamalaporn H, Leejakpai A, Nugboon M, Wattanasirichaig oon D.	Using non-invasive bi-level positive airway pressure ventilator via tracheostomy in children with congenital central hypoventilation syndrome	2015	Caso clínico	Los autores exponen la complejidad de la atención domiciliaria para los niños con SHCC en países en vías de desarrollo ya que los cuidadores son los que deben sufragar los gastos de ventiladores y accesorios.
Paddeu EM, Giganti F, Piumelli R, De Masi S, Filippi L, Viggiano MP, et al	Sleeping problems in mothers and fathers of patients suffering from congenital central hypoventilation syndrome.	2015	Cualitativo	Estudio que identifica alteración en los patrones de sueño, somnolencia y ansiedad en padres de niños con SHCC.
Wagner MH, Berry RB	A Full Term Infant with Cyanotic	2007	Caso clínico	Caso donde se expone características generales de la

	Episodes			enfermedad, diagnóstico y tratamiento.
Vagiakjisk E, Koutsourelakis I, Perraki E, et al.	Average volume-assured pressure support in a 16-year-old girl with congenital central hypoventilation syndrome.	2010	Caso clínico	Los autores exponen un caso donde se realiza el cambio del soporte ventilatorio de traqueotomía con ventilación positiva a ventilación positiva no invasiva en una mujer de 16 años por los problemas psicosociales asociados al primer tratamiento.
Patwari PP, Carroll MS, Rand CM, Kumar R, Harper RM, Weese-Mayer DE	Congenital Central Hypoventilation Syndrome and the PHOX2B Gene: A Model of Respiratory and Autonomic Dysregulation	2010	Ensayo clínico	El ensayo propone estudiar desde distintas áreas el síndrome, ya que puede ser una oportunidad para entender la red fisiológica del sistema nervioso autónomo implicado en procesos cruciales tales como la respiración o el comportamiento
Macey PM, Moiyadi AS, Kumar R, Woo MA, Harper RM	Decreased Cortical Thickness in Central Hypoventilation Syndrome	2012	Casos-control	Los autores plantean que la disminución del tejido cortical en pacientes con SHCC conlleva alteraciones emocionales, cognitivas y autonómicas.
Macey PM, Richard CA, Kumar R, Woo MA, Ogren JA,	Hippocampal Volume Reduction in Congenital Central	2009	Casos-control	Estudio donde se revela alteración en el volumen estructural del hipocampo en pacientes con SHCC y como

Avedissian C, et al.	Hypoventilation Syndrome.			consecuencia de ello aparecen alteraciones en la respiración.
Szczapa T, Beck J, Migdal M, Gadzinowski J.	Monitoring diaphragm electrical activity and the detection of congenital central hypoventilation syndrome in a newborn.	2013	Caso clínico	Reporte de un caso donde se utiliza la actividad eléctrica del diafragma como método de diagnóstico precoz para la determinación de SHCC
Amin R, Rieskstins A, Al-Saleh S, Massicotte C, Coates AL, MacLusky I.	Presentation and Treatment of Monozygotic Twins with Congenital Central Hypoventilation Syndrome.	2011	Caso clínico	Exposición de un caso de gemelos con SHCC donde se pone de manifiesto la variabilidad de los síntomas de la enfermedad según la mutación del gen.
Kumar R, Ahdout R, Macey PM, Woo MA, Avedissian C, Thompson PM, et al.	Reduced Caudate Nuclei Volumes in Patients with Congenital Central Hypoventilation Syndrome.	2009	Casos-control	Estudio que expone la reducción de los núcleos caudados del cerebro en pacientes con SHCC y donde se plantea que ésta pueda ser la causa de los déficits cognitivos, conductuales y de la respiración en dichos pacientes.
Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA,	An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation	2010	Revisión	Revisión de las características principales, las distintas opciones de diagnóstico y de tratamiento además de proponer líneas de

Trang H.	syndrome: genetic basis, diagnosis, and management.			investigación futura del síndrome.
Kolb C, Eicken A, Zrenner B, Schmitt C.	Cardiac Pacing in a Patient with Diaphragm Pacing for Congenital Central Hypoventilation Syndrome (Ondine's Curse).	2006	Caso clínico.	Presentación de un caso donde el paciente además de SHCC sufre bradiarritmias. Los autores proponen que en estos casos se utilice el marcapasos diafragmático como tratamiento de SHCC ya que permite la implantación de un marcapasos para la alteración cardiaca.
Charnay AJ, Antisdell-Lomaglio JE, Zelko FA, Rand CM, Le M, Gordon SC, et al.	Congenital central hypoventilation syndrome: Neurocognition already reduced in preschool-aged children.	2016	Investigación	Estudio donde los autores a través de la escala de Bayley (instrumento de evaluación en niños entre un mes y dos años y seis meses del desarrollo mental) determinan que en la edad temprana también se muestran alteraciones neurocognitivas.
Hasegawa H, Kawasaki K, Inoue H, Umehara M, Takase M.	Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan.	2012	Retrospectivo	Estudio realizado en Japón que pone de manifiesto la dificultad de consenso para el diagnóstico y tratamiento de SHCC en este país.
Gelwane G, Trang H, Carel J,	Intermittent hyperglycemia due	2013	Diseño	En el estudio se expone el vínculo que hay entre la

Dauger S, Lger J.	to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome			alteración de la glucemia y la disfunción del sistema nervioso autónomo. Los autores determinan que hay una alta tasa de hiperglucemias anormales en pacientes con SHCC, lo que amplía el espectro de la enfermedad
Liess BD, Dost JS, Templer JW, Tobias JD.	Congenital central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse) with survival into adulthood.	2008	Caso clínico	Presentación de un caso donde se explican las características generales de la enfermedad así como diagnóstico y tratamiento. Los autores indican que es fundamental el papel de los cuidadores para la atención óptima de estos pacientes.
Rajendran G, Kessler M, Manning	Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse): prenatal diagnosis and fetal breathing characteristics.	2009	Caso clínico	Este es el primer caso donde se diagnóstica de manera prenatal el síndrome. La gestante padece la enfermedad. Tanto a ella como al feto se le realiza un análisis genético. Los resultados revelan que ambos portan la mutación del gen.
Mañé Garzón F, Raggio V.	Maldición de Ondina: presentación de un caso clínico.	2007	Caso clínico	Reporte de un caso donde se explican las características principales de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento.

Alarcón J, Rojas JP, Meneses DK, Ocampo GM, Patiño P.	Síndrome de hipoventilación central.	2013	Caso clínico	Exposición de un caso donde se utiliza metilfenidato (estimulante que bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina) para mantener los ciclos de vigilia de manera prolongada. Los autores proponen emplear este fármaco para mejorar el pronóstico de la enfermedad.
Jiménez Marín D, Londoño Salinas AM, Rojas Jiménez S, Lopera Valle JS.	Síndrome de Ondina, hipoventilación central congénita idiopática.	2015	Caso clínico	Reporte de un caso diagnosticado en Colombia, donde los autores ponen de manifiesto la dificultad para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en países donde hay barreras socioeconómicas y políticas importantes.
Trobliger R, Zaroff CM, Grayson RH, Higgins JJ.	A nonverbal learning disability in a case of central hypoventilation syndrome without a PHOX2B gene mutation.	2010	Estudio Cualitativo	Los autores realizan una valoración neuropsicológica de un paciente con SHCC, que presenta falta de atención, impulsividad, ira y depresión. A través del estudio descubren que el paciente sufre discapacidad de aprendizaje no verbal (TANV), que se caracteriza por dificultades motoras y habilidades sociales. El

				paciente no porta la mutación del gen por lo que proponen que TANV puede ser una característica de estos pacientes.
García M.A, Porto R, Rodríguez S, García D, García S, Trang H, et al	Pacientes españoles con síndrome de hipoventilación central incluidos en el Registro europeo.	2016	Estudio retrospectivo	Estudio que agrupa por primera vez a los pacientes con SHCC y donde se pretende conocer las características y la evolución de los mismos.
Kwon K, Park S, Byun S, Kim S, Hwang S.	A case of congenital central hypoventilation syndrome with PHOX2B gene mutation in a Korean neonate.	2010	Caso clínico	Reporte del primer caso diagnosticado de SHCC con mutación del gen en Corea.

Fuente: Elaboración propia