

TRASTORNOS DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL DEL SUEÑO EN PEDIATRÍA: CAUSAS POCO FRECUENTES

CENTRAL HYPOVENTILATION DISORDERS SLEEP-RELATED IN PEDIATRICS: UNUSUAL CAUSES

Dra. María R. Alvarez A. ¹, Dr. Victor H. Cardenas S. ²

1.- Neumóloga Pediatra, Alta Especialidad en Medicina Integral del Sueño, Hospital Materno Infantil Xochimilco.

2.- Maestro en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra".

ABSTRACT

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and rapid-onset obesity syndrome with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation (ROHHAD) are rare causes of hypoventilation during sleep in the pediatric population. This group of disorders are characterized by the absence or decrease in the automatic control of ventilation, decreased sensitivity of chemoreceptors to CO₂, causing hypoventilation during sleep and even in wakefulness, in the most severe cases. For these reasons it is important to diagnose and treat them promptly. The objective of this review is to provide current and complete literature, to be able to identify, treat and refer this group of children early, and thus reduce the complications and/or associated comorbidities in the short and long term, improving their quality of life.

Key words: Central hypoventilation, children, sleep.

RESUMEN

El síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS) y síndrome de obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica (ROHHAD), son causas poco comunes de hipoventilación durante el sueño en la población pediátrica. Este grupo de trastornos se caracterizan por ausencia o disminución en el control automático de la ventilación, sensibilidad disminuida de los quimiorreceptores al CO₂, provocando hipoventilación durante el sueño e incluso en vigilia, en los casos más severos. Por estas razones es importante diagnosticarlos y tratarlos oportunamente. El objetivo de esta revisión es proporcionar literatura actual y completa, para poder identificar, tratar y referir a éste grupo de niños tempranamente, y así disminuir las complicaciones y/o comorbilidades asociadas a corto y largo plazo, mejorando su calidad de vida.

Palabras claves: Hipoventilación central, niños, sueño.

ABREVIATURAS

AAMS: Academia Americana de Medicina del Sueño	FR: Frecuencia respiratoria	PSG: Polisomnografía
AOS: Apnea obstructiva del sueño	HAP: Hipertensión arterial pulmonar	ROHHAD: Síndrome de obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica
AV: Asistencia ventilatoria	LO-CCHS: Síndrome de hipoventilación central congénita de inicio tardío	RTN: Núcleo retrotrapezoide
CCHS: Síndrome de hipoventilación central congénita	MOR: Movimientos oculares rápidos	SNA: Sistema nervioso autónomo
DSNA: Disregulación del Sistema nervioso autónomo	NMOR: Movimientos oculares no rápidos	SNC: Sistema nervioso central
EB: Exceso de bases	NPARM: Mutaciones de expansión repetitiva distintas de la polialanina o sin polialanina	TCN: Tumores de la cresta neural
ED: Estimulación diafragmática	PA: Presión arterial	VC: Volumen corriente
EH: Enfermedad de Hirschprung	PaCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono	VE: Ventilación minuto
ENM: Enfermedad neuromuscular	PARM: Mutaciones de expansión repetitiva de polialanina	VNI: Ventilación no invasiva
FC: Frecuencia Cardíaca		

Correspondencia:

Dr. Víctor H. Cardenas S.
Instituto Nacional de Rehabilitación.
Calzada México-Xochimilco 289, Coapa, Arenal Tepepan,
Tlalpan, 14389.
Ciudad de México, CDMX, 55 5999 1000 ext. 19608.
vcardenasoria@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de hipoventilación alveolar se caracterizan por una disminución de la ventilación minuto (VE), ocasionando un desequilibrio entre la producción y eliminación del CO₂, dando como resultado un incremento en la pre-

sión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) con un pH relativamente normal y un nivel elevado de bicarbonato que sugiere una compensación crónica de la acidosis respiratoria (1-3).

Fisiológicamente la PaCO_2 se incrementa durante el sueño, 7-10 mmHg por encima de su valor normal en vigilia, debido a que la VE disminuye en aproximadamente 10-15% (2,4).

Los trastornos de hipoventilación alveolar pueden clasificarse como centrales o periféricos según la patología subyacente (1), en los trastornos centrales hay una sensibilidad disminuida o ausente del cerebro al CO_2 , ocasionando respuestas ventilatorias disminuidas a la hipercapnia e hipoxemia, y pueden deberse a una variedad de condiciones, desde congénitas a adquiridas (Tabla 1) (1,3,5). En los trastornos de hipoventilación periférica, existe una alteración en la mecánica de la respiración: músculos de la respiración y/o pared torácica, que impiden una respuesta adecuada a las necesidades ventilatorias: enfermedades neuromusculares (ENM), deformidades del tórax, etc (1,6).

La siguiente es una revisión de los trastornos que causan hipoventilación central del sueño en pediatría, aunque individualmente son de presentación rara, y en casos severos pueden hipoventilar incluso en vigilia, éstos trastornos pueden ocasionar efectos deletéreos sobre la función cardio-

vascular y neurocognitiva si no son diagnosticados y tratados oportunamente (1,5). El objetivo de esta revisión es proporcionar información actualizada en cuanto al diagnóstico y manejo de los trastornos de hipoventilación central relacionadas con el sueño de presentación poco común en pediatría.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El control de la ventilación esta regulado por la integración de: 1) Quimiorreceptores periféricos, centrales y mecanorreceptores, 2) Controladores centrales y 3) Organos efectores (1,7,8).

El centro respiratorio, está ampliamente distribuido en el tronco cerebral, debajo de la superficie ventral de la protuberancia y la médula, donde reciben entradas aferentes de los quimiorreceptores y controlan la ventilación automáticamente a través de los músculos respiratorios (4,9,10).

El centro respiratorio esta formado por el grupo respiratorio dorsal (neuronas inspiratorias) y el grupo respiratorio ventral (neuronas inspiratorias y espiratorias), ambos incian, modulan y regulan la respiración (9,11,12). Otra área importante para el control del impulso ventilatorio, es el núcleo retrotrapezoide (RTN), ubicada en la superficie ventral de la médula, donde su actividad neuronal esta modulada por el

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de los síndromes de hipoventilación central en pediatría

Características	CCHS (1,3,6,16,17,28,31,35)	Síndrome ROHHAD (1,3,6,16,17,28,31,35)	Síndrome Prader Willi (1,3,35)	Malformación de Chiari (1,3,47,48)	Disatonomía Familiar (3,49)	Desordenes Mitocondriales (3,50)
Edad de inicio	Primeros meses de vida	Variable después de 1.5 a 2 años de vida	Desde el nacimiento	Usualmente al nacimiento, casos leves infancia	Desde el nacimiento	Primeros meses de vida antes de los 6 meses
Desarrollo neonatal anormal	Respiraciones superficiales, episodios de apneas y cianosis [†]	Desarrollo normal hasta los 2 a 4 años de edad	Dificultad en la alimentación, letargia, hipotonía neonatal	Episodios de apnea, bradicardia y parálisis cuerdas vocales [‡]	Hipotonía neonatal [†] , succión débil, episodios de apnea y cianosis [†]	Hipotonía neonatal [†] , ataxia truncal, mala succión, episodios de apnea y cianosis [†]
Rasgos faciales dismórficos	Cara cuadrada, frente alta/plana, surco nasolabial profundo	No	Puente nasal estrecho y micrognatia	No	No	Cara redonda, nariz plana, microcefalia, labios delgados
Obesidad infantil de inicio rápido	No	Ganancia de 10 a 15 Kg en 6 a 12 meses	Ganancia de peso es menos empinada	No	No	No
Disfunción hipotalámica	No	Alteraciones equilibrio hidroelectrolítico [‡] , baja estatura por deficiencia GH	Deficiencia GH [‡] , hipogonadismo [‡] , hipotiroidismo [‡] , insuficiencia adrenal [*]	No	No	No
Disfunción del sistema nervioso autónomo	Alteración en la reactividad pupilar [‡] , variabilidad de la FC, dismotilidad TGI [‡]	Alteraciones oftalmológicas [*] , percepción alterada al dolor [*] , DT	Alteraciones oftalmológicas [*] , DT, dismotilidad TGI [‡]	Poco frecuente	Inestabilidad severa de la presión arterial [†] , DT, alteraciones en el sentido gusto [*]	No
Tumores de la cresta neural	Neuroblastoma ganglioneuroma	Ganglioneuroma ganglioneuroblastomas	No	No	No	No
Alteraciones ventilatorias en sueño y vigilia	Hipoventilación en sueño/vigilia [‡] , periodos de ACS [‡]	Inicialmente AOS [‡] , luego hipoventilación en sueño/vigilia [‡] , ACS [‡]	AOS [‡] , hipoventilación nocturna [‡] , ACS [‡] , hipoxemia en sueño [‡]	AOS [‡] , hipoventilación nocturna [‡] , ACS [‡]	AOS [‡] , hipoventilación en sueño/vigilia [‡] , ACS [‡]	Hipoventilación nocturna [‡] , ACS [‡] , AOS [‡]
Enfermedad pulmonar crónica por aspiraciones recurrentes	No	No	No	No	AMD por disfagia neurogénica [‡] , reflejos protectores VAS ausentes	Poco frecuente por las alteraciones neuromusculares
Enfermedad pulmonar restrictiva	No	Escoliosis [*] debido a TCN en el tórax	Escoliosis [*] e hipotonía muscular [‡]	Escoliosis [*]	Hipotonía muscular [‡] y escoliosis hipercifótica [‡]	Hipotonía muscular [‡]

"No" indica que el síntoma no se observa normalmente entre los pacientes. ‡ Manifestación clínica frecuente. * Manifestación clínica poco frecuente.

VAS= Vía aérea superior. CCHS= Síndrome de hipoventilación central congénita. ROHHAD= Síndrome de obesidad de inicio rápido, disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autónoma. SPW= Síndrome de Prader Willi. DT= Desregulación térmica. ACS= Apnea central del sueño. TGI= Tracto gastrointestinal. AMD= Alteración en la mecánica de la deglución. TCN= Tumores cresta neural.

CO₂ y el pH (3,8,13,14).

El desarrollo del centro respiratorio y su red de conexiones es altamente compleja y no sigue un modelo genético predeterminado, se debe a interacciones extremadamente complejas entre genes, factores transcripcionales (como el PHOX2B), factores neurotróficos y otros (8,9,15).

Normalmente, cuando retenemos CO₂, la VE se incrementa a expensas del volumen corriente (VC) y la frecuencia respiratoria (FR). Las respuestas ventilatorias a la hipoxia e hipercapnia están disminuidas o ausentes en éste grupo de pacientes (3,16), lo que es más notorio en el sueño sin movimientos oculares rápidos (NMOR), donde la respiración es automática y está regulada metabólicamente (CO₂, pH) por el tronco cerebral (4,9).

Durante los primeros meses de vida, el control ventilatorio normalmente es inmaduro (9), por tal motivo las manifestaciones clínicas pueden presentarse incluso en vigilia; sin embargo con el tiempo y gracias a la maduración del aparato respiratorio y sistema nervioso central (SNC), estos lactantes podrían llegar a respirar adecuadamente en vigilia (16).

I SINDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL CONGÉNITA (Congenital Central Hypoventilation Syndrome – CCHS)

Es un trastorno genético raro, autosómico dominante, caracterizado por fracaso en el control central automático de la ventilación (9,15,17). El primer caso fue descrito en un lactante, en 1970 por Robert Mellins (4,16,17). En el 2003, se describió que mutaciones del gen PHOX2B en el cromosoma 4p12 se asociaban a éste síndrome (4,15,16,18,19). Sin embargo, la mayoría de las vías patógenas aún no se han revelado por completo, se describen otros fenotipos CCHS que no presentan ninguna mutación del gen PHOX2B y recientemente, se han descrito mutaciones de dos nuevos genes, MYO1H y LBX1, en dos familias de CCHS consanguíneas (20).

Epidemiología.- La incidencia estimada es de uno en 150.000–200.000 nacidos vivos en Francia y Japón (16,17) y no está relacionada al género y raza (4). Hasta el 2009, los laboratorios colectivos de Estados Unidos, Francia, Italia, Japón, Alemania, Taiwán, China, Países Bajos, Chile, Reino Unido y Australia habían diagnosticado cerca de 1000 casos de CCHS confirmada por mutación del gen PHOX2B

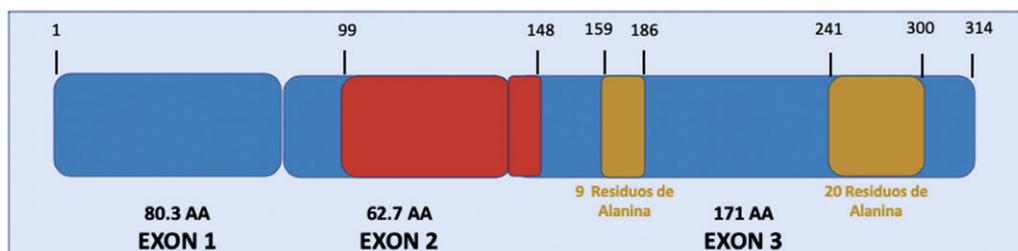
(19) y se espera que sean más debido a la disponibilidad de pruebas genéticas y pacientes con fenotipos leves que son subdiagnosticados (19,21).

Aspectos genéticos.- El gen PHOX2B codifica un factor de transcripción que desempeña un papel importante en regular la migración de las células de la cresta neural y la expresión de otros genes necesarios para el desarrollo del sistema nervioso autónomo (SNA) (16,17). Estructuralmente consiste en tres exones, el tercer exón contiene el factor de transcripción de 314 aminoácidos con 2 repeticiones de polialanina cortas y estables de 9 y 20 residuos, la última es la región principal en CCHS (Figura 1) (17,21). El genotipo normal es 20/20, 90% de las mutaciones se deben a mutaciones de expansión repetitiva de polialanina (PARM) en el exón 3, presentando 4-13 residuos de alanina adicionales (6,22), con genotipos resultantes de 20/24-20/33 PARM (19,20). El 10% se deben a mutaciones en los exones 1, 2 o 3 que no presentan expansión repetitiva de polialanina (NPARM) (4,15–17). Estas variantes incluyen mutaciones sin sentido, mutaciones de cambio de marco y mutaciones sin sentido con alteración del codón de terminación (19–21).

Diferentes mutaciones del gen PHOX2B conducen a diferentes grados y mecanismos de disfunción celular, que tienen implicaciones en la gravedad del fenotipo, los PARM más largos y NPARM resultarán en fenotipos clínicos graves (14,17,22) y enfermedad más leve en PARM cortos (4,13). Sin embargo, actualmente se reporta que los NPARM manifiestan un amplio espectro de fenotipos, algunos de los cuales pueden tener sólo hipoventilación leve, mientras que otros tienen una afectación intestinal extensa y necesidad de asistencia ventilatoria (AV) continua (20).

Fisiopatología.- Las mutaciones del gen PHOX2B reducen la sensibilidad al CO₂ en las neuronas donde se expresan (10,13,14). Estudios post mortem de los loci afectados, presentaron pérdida severa y selectiva de interneuronas medulares que expresan PHOX2B en el RTN y región parafacial de la médula rostral (14,15). Estos hallazgos sugieren una anomalía en la función de los quimiorreceptores centrales, aunque su función puede estar presente, pero disminuida⁽¹⁶⁾; sugiriendo que las alteraciones están localizadas en áreas del cerebro donde se integran las vías aferentes de los quimiorreceptores a los controladores centrales, en lugar de sólo los quimiorreceptores (16,17).

Figura 1. Representación esquemática del gen PHOX2B



AA: Aminoácidos.

Además del impulso ventilatorio central, se han propuesto otras entradas no quimiorreceptoras en pacientes con CCHS: las vías mecanorreceptoras^(15,16). Estudios han confirmado que el nivel de actividad física (activo y pasivo) puede mejorar la ventilación, sugiriendo que los mecanorreceptores, al sentir el movimiento del cuerpo, pueden estimular la respiración (16,17,21).

Manifestaciones clínicas.- Generalmente, los síntomas inician desde el período neonatal, sin embargo existen pacientes con síntomas en etapas más tardías, denominados CCHS de inicio tardío (*Late-onset Congenital Central Hypoventilation Syndrome LO-CCHS*) (9,19,22). En la Tabla 2, se describen las características clínicas de los pacientes según el genotipo.

Tabla 2. Relación del genotipo con las características clínicas de pacientes con hipoventilación central congénita

Característica clínica	PARM					NPARM
	20/24	20/25	20/26	20/27	20/28 a 20/33	
Genotipos más comunes		*	*	*		
Fenotipos más graves			*	*	*	*
Fenotipos más leves	*	*				
LO-CCHS	*	*				
Enfermedad Hirschsprung			*20%			*87-100%
Tumores Cresta Neural					*<1%	*50%
Pausas sinusales >3"		*	*19%	*83%		
Requieren marcapasos			*25%	*67%		
AV sólo cuando duermen	*	*				
AV continua 24 horas				*	*	*

LO-CCHS= Síndrome de hipoventilación central congénita de inicio tardío. AV= Asistencia ventilatoria. PARM= Mutaciones de expansión repetitiva de polialanina. NPARM= Mutaciones de expansión repetitiva sin polialanina.

Compromiso ventilatorio: El espectro de las alteraciones ventilatorias puede variar en severidad, la mayoría ventilan adecuadamente durante la vigilia, aproximadamente el 15% hipoventilan en vigilia/sueño (14,19). Por lo general, una mayor cantidad de repeticiones de polialanina se correlaciona con una hipoventilación más grave (3). Los neonatos pueden presentar respiraciones superficiales, episodios de cianosis, apnea, hipoxemia e hipercapnia que incluso pueden llegar a un paro respiratorio (4,16,23). Cuando intercurrentes con enfermedades pulmonares que alteran el intercambio gaseoso, no muestran signos de dificultad respiratoria, por la ausente o disminuida respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia (1,16).

Los pacientes con LO-CCHS, presentan fenotipos leves (PARM cortos) (19) y son diagnosticados hasta la infancia o adultez (14,17,22). La evaluación de éstos casos de presentación tardía, requiere una historia cuidadosa con atención a la exposición y respuesta a la anestesia o sedación, la "recuperación" tardía de una enfermedad respiratoria grave, convulsiones, cianosis o deterioro neurocognitivo inexplicables (19).

Desregulación del sistema nervioso autónomo (DSNA): El espectro incluye alteraciones oculares que se presentan en 46 a 92% de los pacientes (20), se reportan anomalías pupilares, insuficiencia de convergencia, estrabismo y

ptosis (3).

Alteración en la motilidad esofagogastrointestinal, disminución en la percepción del dolor/ansiedad, alteración en la diaforesis, alteración metabólica de la glucosa y anomalías neurooftalmológicas (4,17).

Los problemas cardiovasculares incluyen: arritmias y desregulación de la presión arterial (PA). Entre las primeras se puede observar disfunción del nódulo sinusal, pausas sinusales, bradicardia sinusal, variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca (FC), respuesta reducida de la FC al ejercicio y síncope vasovagal (19,20). La aparición de intervalos RR prolongados en pacientes con CCHS se ha propuesto como un riesgo de muerte súbita. La desregulación de la PA conduce a niveles elevados de PA por la noche e hipotensión arterial durante el día, hipotensión postural y episodios recurrentes de mareos o desmayos (20). En las mutaciones más leves, las manifestaciones en la infancia pueden estar ausentes, pero pueden experimentar asistolias prolongadas en la edad adulta (17,19).

La enfermedad de Hirschsprung (EH) se presenta en 16-20% de los casos (14,16,19), puede manifestarse muy temprano en la vida, como en los recién nacidos que no logran eliminar el meconio en las primeras 24 horas, o en lactantes y niños mayores que pueden desarrollar distensión abdominal, vómitos, diarrea y estreñimiento (9,17). La gravedad es mayor cuando presentan aganglionosis colónica total en 50% de los casos, comparada con la población general, donde el 80% tiene formas de segmentos cortos (16).

Los tumores de la cresta neural (TCN) resultan de la alteración en la migración, crecimiento y diferenciación de las células de la cresta neural del sistema nervioso simpático (14). Aproximadamente 3 a 5% de los pacientes con CCHS desarrollarán TCN (14,16). Los neuroblastomas, ganglioneuroblastomas y ganglioneuromas tienen una alta prevalencia en los PARM con repeticiones más largas y en los NPARM (9,19,20). Se reporta neuroblastoma en 50% de los NPARM, y ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas en 1% de los PARM (17,19,23). Se categoriza como "neurocristopatía" a la presencia simultánea de CCHS, EH y neuroblastoma (8). A menudo se ubican en el cuello, tórax y abdomen, y los síntomas pueden depender del tipo y la localización del tumor (20).

Criterios de diagnóstico: La tercera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño (ICSD-3) emite los siguientes criterios (se debe cumplir ambos): A) Hipoventilación relacionada al sueño. B) Mutación del gen PHOX2B (24-26).

Pronóstico.- Se han documentado tasas de mortalidad del 8 a 38% en varios cohortes de pacientes con CCHS; las principales causas de muerte son: neumonía, cor pulmonale y aspiración (16,23). El pronóstico es malo cuando no reciben AV, con tasas de mortalidad elevadas durante los primeros 3 meses de vida (9,23). El manejo inadecuado de la hipoventilación e hipoxemia crónica puede conducir a secuelas neurológicas, discapacidades cognitivas y consecuencias cardiopulmonares como HAP e insuficiencia cardíaca (9,16). El asesoramiento genético es importante, especialmente si se considera la naturaleza dominante de la transmisión (3).

II SÍNDROME DE OBESIDAD DE INICIO RÁPIDO CON DISFUNCIÓN HIPOTALÁMICA, HIPOVENTILACIÓN Y DESREGULACIÓN AUTONÓMICA

(Rapid-onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation and Autonomic Dysregulation – ROHHAD)

El primer caso fue descrito por Fishman, (1965) como hipoventilación central y enfermedad hipotalámica (19,27,28) en un niño de 3.5 años que desarrolló signos de hipoventilación a los 9 meses de haber ganado peso rápidamente, desarrollando diabetes insípida central transitoria (4,28). Katz (2000) describió la posibilidad de un síndrome distinto a CCHS, denominándolo síndrome de hipoventilación central de inicio tardío con disfunción hipotalámica (*Late-onset Central Hypoventilation Syndrome with Hypothalamic Dysfunction LO-CHS/HD*) (4,22,29). Más tarde (2007), se implementó el término ROHHAD por Ize-Ludlow (7,28), quienes demostraron una distinción clara genética entre CCHS y ésta entidad (27,28,30).

Epidemiología.- Actualmente, se estima 100 niños afectados en todo el mundo por ROHHAD y aún no está claro si alguna población en particular tiene un mayor riesgo de desarrollarlo (4,27). Presentan una tasa de mortalidad de 50-60% por paro cardiorrespiratorio (31).

Aspectos etiológicos.- Actualmente la etiología de ROHHAD es desconocida (4,6,27,32). Las similitudes fenotípicas entre ROHHAD y CCHS sugieren un componente genético, que pueden involucrar mutaciones de ciertos genes que son importantes para el desarrollo del SNA (4,27) sin embargo hasta la fecha no se han identificado mutaciones específicas que se asocien a éste trastorno (7,33).

Desde 1995 se describe una teoría autoinmune y paraneoplásica en el desarrollo de ROHHAD (27), basado en que las afecciones paraneoplásicas son el resultado de respuestas autoinmunes secundarias en presencia de un tumor (4,9,22). Ésta teoría ha de tomarse con prudencia, puesto que hasta la fecha, no hay evidencia que demuestre tal asociación (27).

Manifestaciones clínicas.- El crecimiento, desarrollo y función cognitiva de los niños con ROHHAD es normal en los primeros 2 a 4 años de vida, hasta la aparición de los síntomas (28,29,34). El síntoma inicial más común, reportado en el 100% de los casos es el aumento de peso excesivo (10 a 15 Kg durante 6-12 meses) a partir de los 2-3 años, generalmente asociado a hiperfagia (1,28,34). Con el tiempo, se desarrollarán otras manifestaciones de disfunción hipotalámica, lo más frecuente: desequilibrio hidroelectrolítico, atribuido a la secreción inapropiada de ADH (hipernatremia 64% e hiponatremia 27%) (27,33). Con menos frecuencia: insuficiencia adrenocortical (46%), hipotiroidismo (33%), hiperprolactinemia (47%), trastornos de la pubertad (26%), diabetes insípida (17%) (1,3,22,34).

Las manifestaciones ventilatorias asociadas al síndrome ROHHAD ocurren tarde o temprano en su evolución, inicialmente presentan apnea obstructiva del sueño (AOS) y con el tiempo desarrollan hipoventilación central (22,34). Las intervenciones dirigidas al tratamiento de la AOS no previe-

nen el eventual desarrollo de hipoventilación durante el sueño y vigilia (35), caracterizada por la ausencia de signos de dificultad respiratoria asociadas a la hipercapnia y/o hipoxemia, lo que sumado a la disautonomía coexistente predispone a un alto riesgo de muerte súbita por paro cardiorrespiratorio (4,19,27). Además, la presencia de episodios variables de hipercapnia e hipoxemia durante sueño y/o vigilia predispone a mayor deterioro neurocognitivo a futuro (27).

En relación a la DSNA, lo más frecuentemente reportado son las alteraciones oftalmológicas, estrabismo (35%) y/o reacción pupilar anormal a la luz (39%) (33). Con menor frecuencia desregulación térmica (55%), sudoración excesiva (23%), dismotilidad gastrointestinal (estreñimiento o diarrea crónica), alteración en la percepción del dolor y manifestaciones cardiovasculares como arritmias y/o desregulación de la PA (27,28,30,32). Los síntomas de DSNA pueden aparecer en cualquier momento del curso evolutivo de la enfermedad, son menos amenazadoras con la vida y más difíciles de identificar por la limitada disponibilidad de pruebas objetivas en niños (4,22,27).

Los TCN se presentan en 33 a 40% de los casos (ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas) (3,7,34), típicamente se ubican en el tórax o abdomen, se presentan a cualquier edad, pero la mayoría son identificados en las primeras etapas evolutivas de ROHHAD (22). Sin embargo se han reportado TCN 10 años después del inicio de los síntomas (27).

Criterios de diagnóstico: El diagnóstico de ROHHAD es clínico y por exclusión de otros trastornos (27,34,36): (a) Obesidad de inicio rápido e hipoventilación alveolar a partir de los 1,5 años. (b) Disfunción hipotalámica, definida por ≥ 1 de los siguientes hallazgos: obesidad de inicio rápido, hiperprolactinemia, hipotiroidismo central, desequilibrio hidroelectrolítico, alteración en el crecimiento, deficiencia de corticotropina o alteración del inicio de la pubertad. (c) Ausencia de mutación del gen PHOX2B (4,7,22,34).

Pronóstico.- El pronóstico de ROHHAD en la actualidad ha mejorado con el diagnóstico y tratamiento oportuno (3), las personas con éste padecimiento pueden mantener una buena calidad de vida con el potencial de alcanzar una capacidad intelectual superior al promedio (22). La información disponible actual en cuanto a la esperanza de vida y pronóstico a largo plazo de éstos pacientes es limitada, puesto que no hay casos descritos que hayan alcanzado la edad adulta (27).

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

La sospecha se establece en pacientes que hipoventilan sobre todo cuando duermen y no padecen alguna otra enfermedad que pueda causar la hipoventilación (9,17,37). El diagnóstico se apoya en base a los hallazgos de los estudios de laboratorio que mencionaremos a continuación.

Detección de la mutación del gen PHOX2B: Se debe solicitar en todos los pacientes con sospecha clínica, 90% son positivos para ésta mutación (14,23), frente a resultados negativos y con alta sospecha clínica, se debe realizar secuenciación de todas la regiones codificables del gen

PHOX2B, para detectar genotipos NPARM (6,16,19).

Polisomnografía (PSG): Es una herramienta útil para detectar la hipoventilación y otros trastornos respiratorios del sueño, el estudio debe ser realizado según las normas de la Academia Americana de Medicina del Sueño (AAMS) con capnografía integrada y debe incluir registros en vigilia y sueño para evaluar con exactitud el grado de hipoventilación (2,3,38).

En pediatría se define hipoventilación relacionada al sueño cuando los niveles de CO₂ arterial, CO₂ exhalado o CO₂ transcutáneo son >50 mmHg por más del 25% del tiempo total de sueño (2,38). Se prefieren los valores de CO₂ exhalado o transcutáneo, ya que éstas técnicas son continuas, no invasivas y no despiertan al niño (2,39). Sin embargo, los resultados deben interpretarse con cautela, en particular el CO₂ exhalado que tiende a proporcionar valores falsamente bajos en pacientes con obstrucción nasal o que están recibiendo oxígeno suplementario (2,5). Otro aspecto importante es el punto de corte del CO₂, mismo que sufre variaciones a diferentes altitudes, la presión barométrica disminuye linealmente con respecto a la altitud, ocasionando un efecto significativo en los valores gasométricos conforme cambia la altura; razón por la que se deben realizar ajustes por altitud (40).

Pacientes con CCHS, presentan durante el sueño VC reducidos con respiración regular y períodos de apnea central (3). La hipoventilación está presente durante la vigilia, pero es más profunda durante el sueño NMOR (sueño etapa N3) en relación al sueño MOR (6,17) y los mecanismos de compensación ventilatoria no se activan a medida que aumentan los niveles CO₂ en la sangre, por lo general no despiertan, ni parecen angustiados por la retención de CO₂ (4,17).

En pacientes con ROHHAD la ausencia de hipoventilación en el momento del estudio no excluye este trastorno, porque ésta puede desarrollarse a lo largo de la evolución de la enfermedad (4,22). La monitorización cardiorrespiratoria diurna en un laboratorio de sueño o laboratorio de función pulmonar, ayuda a evaluar parámetros cardiopulmonares en vigilia (31). Una vez confirmado el diagnóstico, es esencial monitorizar al niño con estudios seriados de sueño/vigilia, en intervalos de 3 a 6 meses, con el objetivo de detectar alteraciones ventilatorias lo más tempranamente posible (28,35). Reppucci D. y cols. (31), estudiaron la evolución de los trastornos respiratorios del dormir en niños con ROHHAD, identificaron inicialmente sólo AOS (66.7%) y más tarde hipoventilación relacionada con el sueño (16.7%).

Gases en sangre: Hasta la fecha, la gasometría arterial siguen siendo el estándar de oro para evaluar la hipoventilación diurna (2). La hipoventilación relacionada al sueño puede asociarse a hipoventilación diurna (PaCO₂ >45mmHg) así como niveles de PaCO₂ diurnos normales (26,40). Los niveles de bicarbonato sérico y EB pueden mostrar una compensación crónica de la acidosis respiratoria (4,12). Las punciones arteriales nocturnas repetidas no son prácticas, ni métodos apropiados para evaluar de manera rutinaria la hipoventilación nocturna. Incluso el mismo procedimiento pueda alterar la ventilación porque despierta al paciente y una PaCO₂ matuti-

na normal no excluye hipoventilación nocturna (2).

Detección de DSNA: Se debe realizar una evaluación integral de la disfunción autonómica en el momento del diagnóstico, involucrando principalmente los sistemas cardiovascular, digestivo, ocular, así como el estado metabólico (20).

En todos los pacientes se recomienda realizar ECG Holter de rutina anual de 48 a 72 horas para detectar alteraciones del ritmo cardíaco, además de una valoración oftalmológica completa, que identifique principalmente disfunción pupilar (4,19,22).

Se debe investigar la presencia de TCN, en CCHS debemos evaluar la edad y el genotipo del paciente (más frecuente en los PARM con repeticiones más largas y los NPARM) (20). En ROHHAD los TCN se ubican más frecuentemente en el área paraespinal a lo largo de la cadena simpática o en la glándula suprarrenal (4,6,32). Se recomienda el cribado inicial solicitando radiografía de tórax y ecografía abdominal (6,16,19). En base a los resultados obtenidos, se podrán solicitar tomografía y resonancia magnética, para identificar con precisión la presencia de TCN (22).

Frente a otros síntomas se solicitarán estudios que valoren la alteración de la motilidad gastrointestinal, termorregulación, disminución de la sensación de dolor, diaforesis y perfusión periférica alterada (sugiriendo desregulación vasomotora) (6,32). Finalmente, en los pacientes con sospecha de CCHS se solicitará enema de bario o biopsia rectal en presencia de estreñimiento o distensión abdominal, para detectar EH (16,19).

Disfunción hipotalámica en pacientes con ROHHAD: La obesidad de inicio rápido, es el hallazgo más característico de disfunción hipotalámica relacionada con ROHHAD (22). Las alteraciones hipotalámicas posteriores se pueden encontrar meses o años después del inicio de los síntomas y deben ser abordados por un endocrinólogo pediatra de manera personalizada (4,34), generalmente solicitan niveles de prolactina, cortisol, panel tiroideo, factores de crecimiento, niveles de vasopresina/arginina en ayunas, entre otros (6,32,36).

ABORDAJE TERAPEUTICO

El manejo de niños con CCHS y ROHHAD es multidisciplinario, al ser entidades extraordinariamente complejas y con múltiples manifestaciones, se requiere el apoyo de un equipo integrado por varios especialistas: endocrinología, psiquiatría, cirugía, neumología, oncología, neurología y cardiología pediátrica, entre otros (27).

Asistencia Ventilatoria (AV): El objetivo principal es asegurar una adecuada oxigenación y ventilación durante la vigilia y el sueño (17–19), para reducir complicaciones a futuro, producto de la hipoxia crónica o hipercapnia no tratada (16,23). La respuesta ventilatoria en CCHS no mejora con el crecimiento o el uso de drogas estimulantes del centro respiratorio (16,23). La AV es variable para cada paciente y depende de la severidad del fenotipo (Tabla 2) (9). Algunos niños requerirán AV continua por traqueostomía (fenotipos

más graves) y otros sólo durante la noche (fenotipos menos graves); cual sea la situación, todos necesitarán AV de por vida (3,16,17).

La ventilación por traqueostomía es el modo más eficaz en los primeros años de vida, garantiza una adecuada ventilación y oxigenación (3,9) hasta que los niños alcancen una adecuada maduración del SNC y aparato respiratorio (16,23,41); la Sociedad Americana de Tórax (*American Thoracic Society-ATS*) recomienda la ventilación por traqueostomía durante los primeros 6 a 8 años de vida en CCHS, para optimizar un desarrollo neurocognitivo adecuado (16,17,19). La traqueostomía debe ser realizada antes del mes de vida, las cánulas usadas no tienen balón y son de menor tamaño, para permitir una fuga lo suficientemente adecuada como para usar válvulas de habla unidireccional (17,19,23).

La ventilación no invasiva (VNI) debe ser considerada en niños con CCHS mayores de 6 a 8 años, cuando el curso clínico de la enfermedad es más estable, el niño coopera y algunos desarrollan gradualmente la capacidad de respirar adecuadamente durante la vigilia, pudiendo ser decanulados y pasar sólo a ventilación nocturna (3,9,16,17,23). La VNI es la primera opción terapéutica en niños y adultos que presentan LO-CCHS que requieren ventilación nocturna únicamente (20). La VNI no es aconsejable en pacientes que necesitan AV continua, presiones elevadas y en los primeros años de vida, por su inestabilidad e inmadurez funcional (19,23). En relación a ROHHAD, aproximadamente la mitad de los pacientes sólo necesitarán VNI durante el sueño y el otro subconjunto de pacientes requerirá ventilación invasiva por traqueostomía las 24 horas del día, ésto generalmente en niños pequeños (1,6,22).

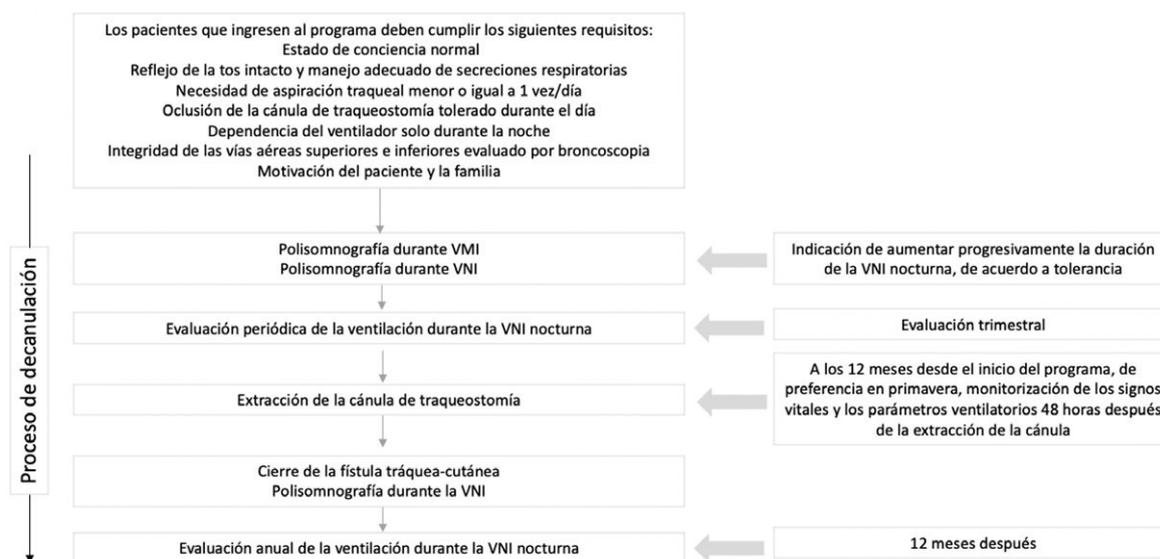
Referente a los modos ventilatorios, la ventilación

controlada por presión proporciona mejor ventilación, que la controlada por volumen en caso de fugas variables, asegura una ventilación adecuada en pacientes con CCHS y ROHHAD de todas las edades con cánulas de traqueostomía sin globo o VNI por máscara (20). En caso de VNI deben usarse modos ventilatorios binivelados que aseguren la ventilación con una FR de respaldo, las modalidades híbridas (AVAPS, iVAPS) también son estrategias ventilatorias opcionales, que se han usado con éxito en niños con CCHS (4,9,16,17). Al respecto hay poco descrito en niños con ROHHAD, casos aislados reportan con éxito el tratamiento de la hipoventilación alveolar utilizando AVAPS (42).

La transición de ventilación invasiva por traqueostomía a VNI, ocurre principalmente en pacientes con fenotipos leves de CCHS que ventilan adecuadamente durante la vigilia (17,18,43); sin embargo hasta la fecha no existen indicaciones concretas sobre el momento óptimo para la transición, porque es una opción que está muy vinculada a las características propias de cada paciente y su entorno familiar; pero culminar un programa de decanulación antes de la adolescencia puede ser una buena opción (41,44). Aunque se han reportado casos aislados de éxito donde se logra la transición a edades más tempranas (3 años), enfatizando que todo caso debe ser analizado de manera personalizada (18).

Recientemente se publicó un programa de decanulación en niños con CCHS, donde proponen un algoritmo de transición, el programa se inició a la edad media de 8.9 años, se propuso realizar PSG nocturna con capnografía integrada, primero para verificar estabilidad respiratoria con la ventilación mecánica invasiva, en una segunda ocasión para establecer la configuración inicial de la VNI y detectar la presencia de AOS; y finalmente 48 horas después de la extracción de

Figura 2. Protocolo de decanulación de traqueostomía a VNI en pacientes con hipoventilación central congénita



VMI: Ventilación mecánica invasiva; VNI: Ventilación no invasiva.

Adaptado de Paglietti et al (41)

la cánula, durante la VNI, antes del alta hospitalaria para verificar un adecuado intercambio de gases. La decanulación se produjo 12 meses después y ningún paciente necesitó la reintroducción de la cánula traqueal en un seguimiento a corto o largo plazo (Figura 2) (41). En relación a ROHHAD, la transición a VNI puede lograrse en niños mayores, siempre y cuando el niño logre tolerarlo (42). Actualmente no se disponen de protocolos de decanulación para niños con ROHHAD, sin embargo el protocolo descrito para niños con CCHS, podrían ser aplicados (41,42).

Estimulación diafragmática (ED): Se ha utilizado durante más de cuatro décadas en lactantes y niños e implica la estimulación eléctrica del nervio frénico, utilizando al diafragma como una bomba respiratoria (17,19,45). El mayor beneficio es para los niños mayores de 1 año, que sean dependientes del ventilador a tiempo completo, pudiendo usar la ED durante el día, otorgándoles un poco de independencia y movilidad (20). También es una buena estrategia para aquellos niños que requieren ventilación sólo durante la noche (4,9,16), en ésta situación la ED podría ser el único tratamiento de soporte, incluso, si el niño recibe ventilación nocturna por traqueostomía, la decanulación traqueal es posible (21,46) entre los 6 y 12 años de edad (20). Diep B. y cols. describieron un protocolo de decanulación que fue realizado en 14 pacientes con CCHS, de los cuales 11 fueron decanulados con éxito a ED (Figura 3) (45).

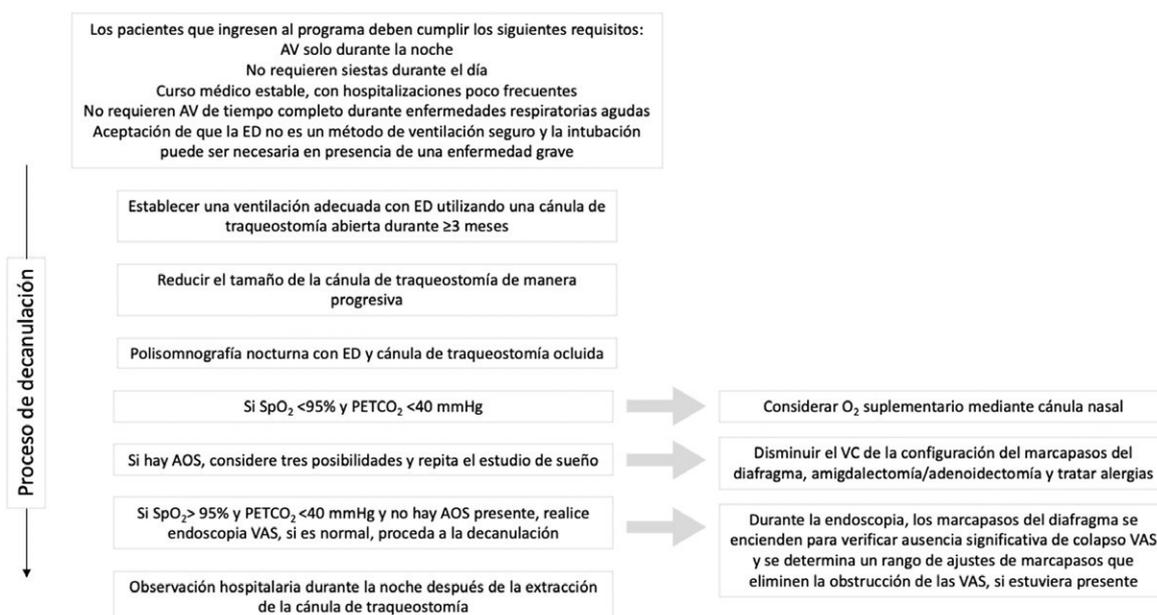
La ED requiere la implantación quirúrgica de electrodos en los nervios frénicos bilaterales, la estimulación se inicia 4-6 semanas después de la implantación quirúrgica

(1,9,16,19), toma 2-3 meses establecer la estimulación completa para su uso nocturno (9,16,17). El tiempo de uso está limitada a 12-16 horas/día (3,19). Los candidatos a este dispositivo deben tener función diafragmática normal, nervios frénicos íntegros y ausencia de enfermedad pulmonar (1). Una desventaja de la ED sin traqueostomía es el riesgo de AOS, que puede ocurrir debido a la contracción del diafragma sin contracción concomitante de los músculos de la vía aérea superior (VAS) (21,43), sin embargo la AOS puede resolverse modificando la configuración del marcapasos, reduciendo así la presión negativa intraluminal impuesta en la VAS (45,46).

Para la implantación y seguimiento del marcapasos diafragmático se requiere de un equipo quirúrgico con gran experiencia en el manejo de éstos dispositivos; además de un equipo clínico experimentado en las evaluaciones periódicas para la titulación de la configuración del marcapasos en un laboratorio del sueño que garanticen una adecuada oxigenación y ventilación (17,21). Ésto puede ser un desafío, ya que muchos laboratorios del sueño no monitorean el PETCO₂ y no tienen experiencia en el ajuste del marcapasos de diafragma. Existen centros especializados en CCHS con gran experiencia en ED que están disponibles para el manejo o consulta de estos pacientes (17,43). En relación a ROHHAD la experiencia con la ED es muy limitada y no se cuenta con recomendaciones específicas al respecto (22).

Manejo de la DSNA: La mayoría de las manifestaciones pueden tratarse en función de los síntomas que presente el paciente y deben ser derivados a los especialistas apropiados cuando sea necesario (22). Los TCN generalmente se resecan quirúrgicamente, sin embargo el plan de trata-

Figura 3. Protocolo de decanulación de la traqueostomía en pacientes con hipoventilación central congénita



AV: Asistencia ventilatoria; ED: Estimulación diafragmática; AOS: Apnea obstructiva del sueño; VC: Volumen corriente.

Adaptado de Diep et al (45)

miento depende del tipo, tamaño, ubicación y estadio de los tumores (22,27). El tratamiento de la EH implica la extirpación quirúrgica de los segmentos aganglionares del colon, idealmente en los primeros días o semanas de vida, y la participación intensiva de un equipo con experiencia en el manejo de EH (3,22).

Manejo de la disfunción hipotalámica en ROHHAD: La obesidad es muy difícil de manejar, incluso con dieta y ejercicio. Se debe tener precaución con el ejercicio, ya que a menudo los niños con ROHHAD son incapaces de satisfacer las demandas ventilatorias incrementadas que surgen por la actividad (22). Se debe monitorizar complicaciones esperadas por la obesidad: esteatohepatitis no alcohólica, hiperlipidemia y diabetes mellitus (4). Las otras manifestaciones de disfunción hipotalámica deben estar bajo el control de un endocrinólogo pediatra, quienes identificarán y tratarán las alteraciones hormonales, el equilibrio hidroelectrolítico, la osmolaridad de la orina/plasma y cualquier otro problema que surja (22,33).

El tratamiento con inmunomoduladores como inmunoglobulinas, ciclofosfamida o rituximab ha mostrado mejoría de algunos síntomas en casos muy aislados, nada demostrada con evidencia (27,42), sólo se describe la experiencia de expertos en casos individuales o pequeñas series de casos. Se necesitan realizar estudios multicéntricos, dada la baja incidencia del síndrome, para esclarecer su fisiopatología y diseñar su adecuado abordaje terapéutico (27).

CONCLUSIONES

Los trastornos de hipoventilación central del sueño en pediatría son poco frecuentes y hasta la fecha no cuentan con un tratamiento específico. Cuando se presentan, repercuten gravemente a nivel cardiológico, neurológico y pulmonar, si no son diagnosticados y tratados oportunamente. El manejo de éstos trastornos es multidisciplinario, requiere de un equipo médico con muchas especialidades, por la amplia variedad de sistemas y órganos comprometidos. La ventilación mecánica es el pilar fundamental del tratamiento, debe ser iniciada lo más tempranamente posible, para garantizar una adecuada oxigenación y ventilación durante el sueño y vigilia, evitando así complicaciones a futuro y mejorando la calidad de vida de estos niños.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Revisores de este artículo

Dr. Selim Abara E.
Pediatra Broncopulmonar
Profesor Adjunto, Universidad de Chile
Hospital Dr. Exequiel González Cortés.
Centro de sueño, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

Dr. Daniel Zenteno A.
Pediatra Broncopulmonar

Profesor Asociado, Departamento de Pediatría
Universidad de Concepción
Concepción, Chile

Fecha de recepción: mayo 2020

Fecha de publicación: marzo 2021.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Shepherd A, Tsai SC. Hypoventilation Syndromes. *Curr Pulmonol Reports*. 2017;6(2):82–9. DOI: 10.1007/s13665-017-0178-8.
2. Piper AJ, Med B, Gonzalez-bermejo J, Janssens J. Sleep Hypoventilation Diagnostic Considerations and Technological Limitations. *Clin Sleep Med*. 2014;9(3):301–13. DOI: 10.1016/j.jsmc.2014.05.006.
3. Cielo CM, Marcus CL. Central Hypoventilation Syndromes. *Clin Sleep Med*. 2014;9(1):105–18. DOI: 10.1016/j.jsmc.2013.10.005.
4. Pallavi PP. Congenital Central Hypoventilation Syndrome; Rapid-Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Disregulation (ROHHAD). In: Sheldon S. (eds) *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine*. Elsevier, New York, NY, 2014, pag. 301-310.
5. Selim BJ, Somers V, Caples SM. (2017) Central Sleep Apnea, Hypoventilation Syndrome, and Sleep in High Altitude. In: Chokroverty S. (eds) *Sleep Disorders Medicine*. Springer, New York, NY, 2017, pag. 597-614. DOI: 10.1007/978-1-4939-6578-6.
6. Brouillette RT. Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Other Causes of Sleep-related Hypoventilation in Children. Post TW, ed. *UpToDate*. Montreal: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (accessed on January 04, 2019).
7. Muzumdar H, Arens R. Central Alveolar Hypoventilation Syndromes. *Sleep Med Clin*. 2008;3(4):601–15. DOI: 10.1016/j.jsmc.2008.08.006.
8. Carroll JL, Agarwal A. Development of ventilatory control in infants. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(4):199–207. DOI: 10.1016/j.prrv.2010.06.002.
9. Zaidi S, Gandhi J, Vatsia S, Smith NL, Khan SA. Congenital central hypoventilation syndrome : An overview of etiopathogenesis, associated pathologies , clinical presentation , and management. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2017; 1–9. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.11.003.
10. Dubreuil V, Barhanin J, Goridis C, Brunet J. Breathing with Phox2b. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364:2477–83. DOI: 10.1098/rstb.2009.0085.
11. Levitzky MG. The Control of Breathing. In: Levitzky MG. (eds) *Pulmonary Physiology*. McGraw Hill Medical, New Orleans, Louisiana, 2007, pag. 189-215.
12. West JB. Control of Ventilation. In: West JB. (eds) *Respiratory Physiology The Essentials*. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Business, California SD, 2012, pag. 125-140.
13. Moreira TS, Takakura AC, Czeisler C, Otero JJ. Neurologi-

- cal Disease and Autonomic Dysfunction Respiratory and autonomic dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *J Neurophysiol.* 2016;116:742–52. DOI: 10.1152/jn.00026.2016.
14. Crawford MW. The paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene and respiratory control. *J Can Anesth.* 2011;58:1063–8. DOI: 10.1007/s12630-011-9591-6.
 15. Pallavi PP., Michael S. Congenital Central Hypoventilation Syndrome and the PHOX2B Gene: A Model of Respiratory and Autonomic Dysregulation. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;173(3):322–35. DOI: 10.1016/j.resp.2010.06.013.
 16. Healy F, Marcus CL. Congenital Central Hypoventilation Syndrome in Children. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(4):253–63. DOI: 10.1016/j.prrv.2010.10.001.
 17. Perez IA, Kun SS, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnostic and management challenges. *Pediatr Heal Med Ther.* 2016;99–107.
 18. Kam K, Bjornson C, Mitchell I. Case Reports Congenital Central Hypoventilation Syndrome; Safety of Early Transition to Non-Invasive Ventilation. *Pediatric Pulmonology* 2014;413(January 2013):410–3. DOI: 10.1002/ppul.22848.
 19. Weese-Mayer D, Berry-Kravis E, Ceccherini I, Keens T, Loghmanee D, Trang H. American Thoracic Society Documents An Official ATS Clinical Policy Statement : Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:626–44. DOI: 10.1164/rccm.200807-1069ST.
 20. Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, Garcia-Teresa MA, Peters J, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1–21. DOI: 10.1186/s13023-020-01460-2.
 21. Bishara J, Keens TG, Perez IA. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: Clinical implications. *Appl Clin Genet.* 2018;11:135–44. DOI: 10.2147/TACG.S140629.
 22. Saiyed R, Rand CM, Carroll MS, Weese-mayer DE. Hypoventilation Syndromes of Infancy, Childhood, and Adulthood: Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS), Later-Onset CCHS, and Rapid-Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation. *Clin Sleep Med.* 2014;9(3):425–39. DOI: 10.1016/j.jsmc.2014.06.001.
 23. Hernando E, Flores H, Tejada AR, Margarita M, Zúñiga R, Guadalupe M, et al. Congenital Central Alveolar Hypoventilation Syndrome. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México.* 2015;72(4):262–70.
 24. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–94. DOI: 10.1378/chest.14-0970.
 25. Zucconi M, Ferri R. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures. *Eur Sleep Res Soc.* 2014;120–1.
 26. Ramirez EPM, Carrera RSB, Fraga MGT, Arias APA, Ramirez SNA, Zapata MAB, et al. 3ra Clasificación Internacional de los Trastornos Respiratorios del Dormir. *Respirar.* 2017;9(1):20–6.
 27. Oltra AMM, Lemauviel SDM, Pruneda RR. Síndrome RO-HHAD (obesidad de rápida progresión, disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica). Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Neurología.* 2017;32(9):616–22.
 28. Ize-Ludlow D, Gray JA, Sperling MA, Berry-Kravis EM, Milunsky JM, Farooqi IS, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. *Pediatrics.* 2007;120(1):179–88. DOI: 10.1542/peds.2006-3324.
 29. Katz ES, McGrath S, Marcus CL. Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: A distinct clinical syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29(1):62–8. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(200001)29:1<62::AID-PPUL10>3.0.CO;2-M.
 30. Patwari PP, Wolfe LF. Rapid-onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation: review and update. *Curr Opin Pediatr.* 2014;487–92. DOI: 10.1097/MOP.000000000000118.
 31. Reppucci D, Hamilton J, Yeh EA, Katz S, Al-saleh S, Narang I. ROHHAD Syndrome and Evolution of Sleep Disordered Breathing. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;1-8. DOI: 10.1186/s13023-016-0484-1.
 32. Kocaay P, Siklar Z, Camtosun E. ROHHAD Syndrome: Reasons for Diagnostic Difficulties in Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(4):254–7. DOI: 10.4274/Jcrpe.1432.
 33. Maksoud I, Kassab L. Rapid-onset obesity, hypoventilation, hypothalamic dysfunction, autonomic dysregulation syndrome. *Avicenna J Med.* 2015;5(3):89–94. DOI: 10.4103/2231-0770.160248.
 34. Wolfe LF, Patwari PP, Mutlu GM. Sleep Hypoventilation in Neuromuscular and Chest Wall Disorders Sleep hypoventilation Neuromuscular disorders Chest wall disorders Ventilation. *Clin Sleep Med.* 2014;9(3):409–23.
 35. Barclay SF, Rand CM, Nguyen L, Wilson RJA, Wevrick R, Gibson WT, et al. ROHHAD and Prader-Willi syndrome (PWS): Clinical and genetic comparison. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):1–9. DOI: 10.1186/s13023-018-0860-0.
 36. Chew HB, Ngu LH, Keng WT. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation (ROHHAD): A case with additional features and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2011;1–6. DOI: 10.1136/bcr.02.2010.2706.
 37. McLaren AT, Bin-hasan S, Narang I. Diagnosis , Management and Pathophysiology of Central Sleep Apnea in Children. *Paediatr Respir Rev.* 2019;30:49–57. DOI: 10.1016/j.prrv.2018.07.005.
 38. Berry R, Albertario C, Harding S. Respiratory Rules. In: Berry R. (eds) *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*, 2018 Version 2.5, pag 62-65.
 39. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep : Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2012;8(5):597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.
 40. Garcia JC, Padilla RP. Valores Gasométricos Estimados para las Principales Poblaciones y Sitios a Mayor Altitud.

- tud en Mexico. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir.* 2000;13(1):6–13. DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.483.
41. Paglietti MG, Porcaro F, Sovtic A, Cherchi C, Verrillo E, Pavone M, et al. Decannulation in Children Affected by Congenital Central Hypoventilation Syndrome: A Proposal of an Algorithm from two European Centers. *Pediatric Pulmonology.* 2019;54(11):1663–9. DOI: 10.1002/ppul.24448.
 42. Stowe RC, Afolabia-Brown O. Pulmonary Hypertension and Chronic Hypoventilation in ROHHAD Syndrome Treated with Average-Volume Assured Pressure Support. *Pediatr Investig.* 2019;3(4):253–6. DOI: 10.1002/ped4.12168.
 43. Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA, et al. Expert Review of Respiratory Medicine Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Diagnosis and Management. *Expert Rev Respir Med.* 2018;00(00):1–10. DOI: 10.1080/17476348.2018.1445970.
 44. Paglietti MG, Esposito I, Goia M, Rizza, Cutrera R, Bignamini E. Long Term Non-invasive Ventilation in Children With Central Hypoventilation. *Front Pediatr.* 2020;8(June):1–5. DOI: 10.3389/fped.2020.00288.
 45. Diep B, Wang A, Kun S, McComb JG, Shaul DB, Shin CE, et al. Diaphragm Pacing without Tracheostomy in Congenital Central Hypoventilation Syndrome Patients. *Respiration.* 2015;89(6):534–8. DOI: 10.1159/000381401.
 46. Wang A, Kun S, Diep B, Davidson Ward SL, Keens TG, Perez IA. Obstructive Sleep Apnea in Patients With Congenital Central Hypoventilation Syndrome Ventilated by Diaphragm Pacing Without Tracheostomy. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(2):261–4. DOI: 10.5664/jcsm.6948.
 47. Losurdo A, Dittoni S, Testani E, Di Blasi C, Scarano E, Mariotti P, et al. Sleep disordered breathing in children and adolescents with Chiari malformation type I. *Journal Clin Sleep Med.* 2013;9(4):371–377. DOI: 10.5664/jcsm.2592.
 48. Poca MA, Solana E. Alteraciones del Sueño, un Síndrome Olvidado en los Pacientes con Malformación de Chiari tipo I. *Neurología* 2014;29(5):294–304. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.01.008.
 49. Kazachkov M, Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Bar-Aluma B El, Spalink CL, Barnes EP, et al. Respiratory Care in Familial Dysautonomia: Systematic review and expert consensus recommendations. *Respir Med.* 2018;141(January):37–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.017.
 50. Ramezani RJ, Stacpoole PW. Sleep Disorders Associated with Primary Mitochondrial Diseases. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(11):1233–1239. DOI: 10.5664/jcsm.4212.