



NOTA CLÍNICA

Fracaso en el destete de la ventilación mecánica. La maldición de Ondine: caso clínico y revisión

J.H. de Gea-García^{a,*}, I. Villegas-Martínez^b, M. Fernández-Vivas^a, J.L. Sanmartín-Monzó^a, R. Jara-Rubio^a y M. Martínez-Fresneda^a

^aUnidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^bServicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

Recibido el 28 de abril de 2009; aceptado el 18 de junio de 2009

Disponible en Internet el 25 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Maldición de Ondine;
Ventilación mecánica;
Hipoventilación
alveolar

KEYWORDS

Stroke;
Ondine's curse;
Mechanical
ventilation;
Alveolar
hypoventilation

Resumen

Las lesiones cerebrales secundarias a un ictus se manifiestan según la estructura neurológica afectada. Las complicaciones por afectación del centro respiratorio pueden ser causa de una ventilación mecánica prolongada. Entre estas complicaciones se encuentra la llamada “maldición de Ondine”, que hace referencia a una rara enfermedad neurológica causada por el fallo en la respiración espontánea. Los pacientes no son capaces de respirar automáticamente, y necesitan consciente y voluntariamente realizar la respiración por ellos mismos.

En este artículo presentamos el caso de una mujer que tras un ictus hemorrágico cerebeloso desarrolla un síndrome de hipoventilación alveolar central secundario a una lesión del centro respiratorio. Realizamos una revisión de la etiología, el mecanismo fisiopatológico, el diagnóstico y el tratamiento del síndrome de Ondine.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Weaning failure in mechanical ventilation. Ondine's curse: A clinical case and review

Abstract

Cerebral lesions after a stroke present different clinical features depending on the neurological structures affected. Complications after an injury in the respiratory center may lead to prolonged mechanical ventilation. Among these possible complications there is a rare neurological condition called “Ondine's curse” that is caused by spontaneous breathing failure. Patients who suffer this syndrome cannot breathe automatically and need to control their respiration consciously and voluntarily.

We report the case of a woman who developed a syndrome of central alveolar hypoventilation secondary to an injury in respiratory center after a hemorrhagic stroke.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josehdegea@hotmail.com (J.H. de Gea-García).

We have reviewed the etiology, physiopathology, diagnosis and treatment of patients with Ondine's curse.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Las complicaciones médicas del ictus son comunes y a menudo influyen negativamente sobre el pronóstico. Su frecuencia debe conocerse para establecer adecuadas estrategias de prevención y tratamiento.

Los pacientes que sufren un ictus (isquémico o hemorrágico) pueden presentar distintas complicaciones respiratorias, como necesidad de intubación y conexión a ventilación mecánica (VM) por bajo nivel de consciencia, neumonía (una de las más frecuentes), edema pulmonar de origen neurológico (particularmente en la hemorragia subaracnoidea), alteraciones del patrón respiratorio, que abarcan la respiración de Cheyne-Stockes, respiración atáxica, respiración apneústica, *gaspings*, hiperventilación central neurogénica y apnea^{1,2}. Además, pueden presentar una rara enfermedad denominada "maldición de Ondine" (MO) en la que se producen pausas respiratorias durante el sueño con ventilación normal durante la vigilia.

El término MO se ha aplicado a pacientes con hipoventilación alveolar debida a la pérdida del control automático de la respiración pero que mantienen el control voluntario intacto. Clásicamente, se dice que se olvidan de respirar cuando están durmiendo, pero mantienen el intercambio gaseoso de forma normal cuando están despiertos^{3,4}. La MO es habitualmente debida a un síndrome de hipoventilación central congénito, pero en ocasiones puede también ser secundaria a lesiones en el centro respiratorio^{5,6}.

Caso clínico

Presentamos el caso clínico de una mujer de 41 años sin antecedentes de interés, salvo hipertensión arterial, que presenta en su domicilio un episodio brusco de cefalea intensa en región occipital, acompañado de disminución del nivel de consciencia de forma progresiva. Había presentado en la semana previa episodios de cefalea similares aunque de menor intensidad y que cedían con antiinflamatorios.

Los servicios de urgencias la atienden en su domicilio, donde se procede a intubación orotraqueal por bajo nivel de consciencia. Se traslada de forma urgente a un hospital con servicios neuroquirúrgicos. Al ingreso se le realiza una tomografía computarizada (TC) craneal simple que informa de una hemorragia intraparenquimatosa cerebelosa derecha con un volumen mayor de 4 cm³, con discreto edema y obliteración de IV ventrículo (fig. 1). Se decide la evacuación del hematoma y la colocación de un drenaje ventricular externo. Tras la cirugía, ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). De forma diferida se le realiza una angio-TC y una arteriografía cerebral sin anomalías vasculares manifiestas.

Durante su estancia en la UCI presenta en los primeros días una evolución tórpida por hipertensión intracraneal. Tras la retirada de la sedación, despierta con un adecuado

nivel de consciencia y a las 48 horas se encuentra consciente; en la exploración neurológica destaca un nistagmo en todas las direcciones, parálisis facial bilateral, tetraparesia de predominio derecho, dismetría izquierda y una hiporreflexia de predominio derecho con reflejo cutáneo plantar extensor derecho.

Al octavo día de su ingreso en la UCI se procede por la mañana a su extubación y permanece durante todo el día eupneica y con un patrón ventilatorio normal. Esa misma noche comienza con hipoventilación que la conduce a acidosis respiratoria grave y secundariamente parada respiratoria que precisa de intubación y VM.

Ante la sospecha clínica de afectación del centro respiratorio se realiza una resonancia magnética (RM) del tronco del encéfalo donde se observan los cambios secundarios a la evacuación del hematoma cerebeloso derecho y se ponen de manifiesto lesiones en el bulbo y la protuberancia, que no se habían visualizado en la TC de control previa (fig. 2). Se decide realizar una traqueotomía percutánea para ventilación mecánica invasiva (VMI) que precisa sobre todo de forma nocturna. Finalmente, se la da de alta a planta donde es posible cerrar el traqueostoma y continúa con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) con mascarilla nasobucal.



Figura 1 Imagen de tomografía computarizada craneal simple que muestra un hematoma en el hemisferio cerebeloso derecho.



Figura 2 Corte coronal de resonancia magnética cerebral en T2 en la que se observa una lesión isquémica en protuberancia y bulbo izquierdos.

Discusión

La respiración en un individuo sano es un proceso fundamentalmente automático e inconsciente, coordinado por los centros situados en la unión bulbotuberancia, que reciben información de los quimiorreceptores periféricos y proyectan sus fibras eferentes sobre las neuronas motoras que inervan los músculos respiratorios. El denominado centro respiratorio, un conjunto de neuronas localizado en el tronco del encéfalo, controla este proceso automático. Clásicamente, se consideraba la existencia de 4 centros respiratorios (inspiratorio y espiratorio), localizados en el bulbo raquídeo (grupo respiratorio dorsal y ventral) y en la protuberancia (centro neumotáxico y apneústico). Sin embargo, en la actualidad, sobre la base de estudios fisiológicos se describen 4 acumulaciones neuronales: 3 en la protuberancia (A, B y C) y una en el bulbo (P). La zona bulbar es la responsable del control de la respiración, demostrado porque la sección del tronco por debajo de ésta bloquea la respiración y si la sección se produce por debajo de la protuberancia únicamente existen alteraciones del patrón respiratorio. El control automático de la respiración se ve influenciado por la corteza cerebral en actividades volitivas, como hablar, mediante la estimulación de los centros respiratorios y sobre las motoneuronas que rigen la contracción de los músculos respiratorios. Lógicamente, es durante el sueño cuando la respiración depende en exclusiva del control automático^{7,8}.

La denominada MO se ha tomado de la clásica obra de Friedrich La Motte Fouqué, *Ondine*, que se publicó en 1811. Narra la leyenda del terrible y aleccionador castigo al que una ninfa (Ondine, diosa del agua) condenó a su amante cuando descubrió que éste la engañaba. Lo sentenció a ser responsable permanente de su respiración, es decir que el

infiel no podía olvidarse ni un minuto de que debía respirar so pena de morir por falta de oxígeno⁹. Severinghaus y Mitchell realizaron la primera descripción en la literatura científica en 1962^{3,4}.

El síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC), también conocido como MO, es una enfermedad poco frecuente caracterizada por un control anormal de la ventilación en ausencia de enfermedad pulmonar, neuromuscular, neurológica central o cardíaca evidenciable. Se trata de un defecto primario del control autónomo que resulta en una inadecuada (o ausente) respuesta ventilatoria a la hipoxia o la hipercapnia, presente desde las primeras horas de vida. A pesar de que el mecanismo fisiopatológico exacto se desconoce, parece ser que el causante es un trastorno en la integración de la información proveniente de los quimiorreceptores, probablemente a nivel del tronco del encéfalo. Por esto, la expresión clínica de la enfermedad se haría más evidente en aquellos momentos en los que el resto de los mecanismos que regulan la respiración se encuentran inoperantes o menos activos, hecho que acontece durante el sueño, especialmente durante las fases de sueño lento^{10,11}.

La incidencia del SHCC se estima de uno por cada 200.000 nacidos vivos y se encuentra en el 90% de los casos una mutación heterocigota del gen *PHOX-2B*, que se activa durante el desarrollo neuronal^{12,13}. El SHCC puede ocurrir en asociación a la enfermedad de Hirschsprung (en un 16%), caracterizada por anomalías de la inervación colinérgica del tracto gastrointestinal^{5,12}, así como asociada a reflujo gastroesofágico y paresia intestinal. Esta asociación sugiere que una neuropatía autonómica, particularmente del sistema parasimpático, está implicada en su fisiopatología¹². Otra asociación frecuente son las anomalías oculares (pupilas mióticas y con frecuencia anisocóricas, estrabismo, oftalmoplejía, etc.). Asimismo, se ha establecido un aumento del riesgo de desarrollar tumores de la cresta neural (ganglioneurioma, neuroblastomas, ganglioneuromblastomas, etc.) con un frecuencia del 2 al 10% de los casos^{11,12}.

El término MO no sólo abarca procesos congénitos sino también los adquiridos por una lesión exclusiva de los centros del control automático de la respiración en la unión bulbomedular, con la integridad de control consciente de la respiración, es decir, de los haces espinomédulares que activan los músculos respiratorios durante el sueño. Por lo tanto, la MO se puede deber también a una cordotomía cervical bilateral, infecciones (particularmente la poliomyelitis bulbar), enfermedades mitocondriales o degenerativas (atrofia multisistémica), enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple), tumores e ictus en bulbo y protuberancia (como en nuestro caso)^{5,6,14-16}. El grado de intensidad de la enfermedad entre los afectados es variable; en algunos casos más severos, la hipoventilación se produce tanto durante el sueño como durante la vigilia.

Ante pacientes con afectación del tronco del encéfalo debemos investigar la posible lesión del centro respiratorio ya que ésta puede ser causa de fallos repetidos en el destete de la ventilación². Cabe destacar que el fallo del control automático de la respiración debido a un infarto en el tronco del encéfalo es una causa poco reseñada en la literatura médica como origen de VM prolongada.

Los criterios para el diagnóstico de la MO no están establecidos. Algunos autores proponen para su diagnóstico la existencia de períodos prolongados de apnea asociados a

desaturación e hipercapnia durante las fases de sueño lento mediante la realización de una polisomnografía. Otros defienden el diagnóstico apoyándose en los siguientes criterios: anatomía pulmonar y mediastínica normal, normalización de la oxigenación a través de la respiración voluntaria y aparición de una hipoventilación alveolar con la disminución del control voluntario (por ejemplo, durante el sueño)^{5,10-12}.

El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinario, aunque irá dirigido principalmente a mantener una adecuada ventilación. La monitorización es especialmente necesaria en estos casos dado que pueden no presentar signos clínicos de dificultad respiratoria ante una situación de hipoxia, por lo que es aconsejable su monitorización (incluso domiciliaria) con pulsioxímetros y un monitor de CO₂ espirado.

Estos pacientes precisarán de un soporte ventilatorio, y se determinará el número de horas/día y la modalidad de soporte según el grado de afectación. En la literatura médica existen numerosos trabajos que hablan sobre el uso tanto de VMI mediante traqueotomía como de VMNI con interfase nasal o buconasal^{17,18}. La gran mayoría de estos artículos hacen referencia al síndrome de origen congénito y son pocos los que hacen referencia al tratamiento del adquirido, ya sea con VMNI o VMI. Existe otra modalidad de tratamiento, para pacientes con mayor dependencia a la VM, que consiste en la implantación de un marcapasos diafragmático, con excelentes resultados en determinadas series de casos, y que permite estar libre del respirador, al menos durante el día, y realizar la actividades básicas diarias^{19,20}.

La MO adquirida, en contra del SHCC, puede presentar una recuperación progresiva. Estos pacientes responden bien a la traqueotomía y ventilación nocturna asistida, hasta que recuperan progresivamente la respiración espontánea durante el sueño⁵. El pronóstico de la enfermedad es variable y depende de la localización específica de la lesión y su recuperación que, aunque frecuente, es impredecible⁵.

Como conclusión, queremos recalcar la importancia del diagnóstico de este síndrome en pacientes con afectación del tronco del encéfalo dado que en vigilia pueden mantener una ventilación adecuada, pero durante el sueño con frecuencia presentan insuficiencia respiratoria que puede ocasionar la parada respiratoria y la muerte. Para esto, se debe investigar el control de la respiración en todos los casos de lesión del tronco del encéfalo.

Bibliografía

1. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, et al. Medical and neurological complications of ischemic

stroke: Experience from the RANTTAS trial. *RANTTAS Investigators. Stroke.* 1998;29:447-53.

2. Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Diringner MN. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: Indications, timing, and outcome. *Neurology.* 1998;51:447-51.
3. Severinghaus JW, Mitchell RA. Ondine's curse — failure of respiratory center automaticity while awake. *Clin Res.* 1962;10:122.
4. Mellins RB, Balfour HH, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine.* 1970;49:487.
5. Schestatsky P, Fernandes LN. Acquired Ondine's curse: Case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:523-7.
6. Juan G, Ramon M, Ciscar MA, Garcia B, Lloret T, Cervello MA. Acute respiratory insufficiency as initial manifestation of brainstem lesion. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:560-3.
7. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
8. Rhoades RA, Tanner GA. Fisiología médica. Barcelona: Masson; 1996.
9. Nannapaneni R, Behari S, Todd NV, Mendelow AD. Retracing "Ondine's curse". *Neurosurgery.* 2005;57:354-63.
10. Costa Orvay JA, Pons Odena M. Ondine syndrome: Diagnosis and management. *An Pediatr (Barc).* 2005;63:426-32.
11. Gozal D. Congenital central hypoventilation syndrome: An update. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26:273-82.
12. Trang H. Ondine syndrome or central congenital hypoventilation syndrome. *Rev Prat.* 2006;56:125-8.
13. Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H, Nordenskjöld A, Laudier B, et al. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005;76:421-6.
14. Manconi M, Mondini S, Fabiani A, Rossi P, Ambrosetto P, Cirignotta F. Anterior spinal artery syndrome complicated by the Ondine curse. *Arch Neurol.* 2003;60:1787-90.
15. Fujisawa H, Yoshida Y, Niida Y, Hasegawa M, Yamashita J. Cyanotic breath-holding spell: A life-threatening complication after radical resection of a cervicomedullary ganglioglioma. *Pediatr Neurosurg.* 2005;41:93-7.
16. Lassman AB, Mayer SA. Paroxysmal apnea and vasomotor instability following medullary infarction. *Arch Neurol.* 2005;62:1286-1288.
17. Costa JA, Pons Odena M, Jordán García I, Caritg Bosch J, Cambra Lasaosa FJ, Palomeque Rico A. Ventilación no invasiva en lactantes afectados de síndrome de Ondine ¿una indicación real?. *An Pediatr (Barc).* 2005;63:441-3.
18. Beckerman RC. Home positive pressure ventilation in congenital central hypoventilation syndrome: More than twenty years of experience. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:154-5.
19. Ali A, Flageole H. Diaphragmatic pacing for the treatment of congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *J Pediatr Surg.* 2008;43:792-6.
20. Cherving RD, Guilleminault C. Diaphragmatic pacing: Review and reassessment. *Sleep.* 1994;17:176-87.