



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DISRITMIAS RESPIRATORIAS EN NIÑAS CON SINDROME DE RETT

REVISION DE LA LITERATURA

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN :

NEUROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. LILIANA PEREZ RODRIGUEZ

TUTORES:


DRA. VIOLETA MEDINA CRESPO

M.C. LUISA DIAZ GARCIA

2010

“DISRITMIAS RESPIRATORIAS EN NIÑAS CON SINDROME DE RETT”

REVISION DE LA LITERATURA



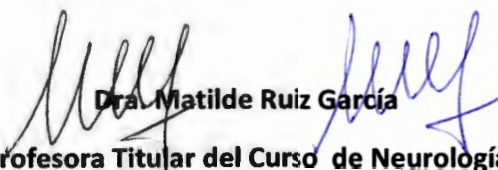
Dr. José N. Reynes Manzur

Director de Enseñanza



Dra. Mirella Vázquez Rivera

Jefe de Departamento de Pre y Posgrado



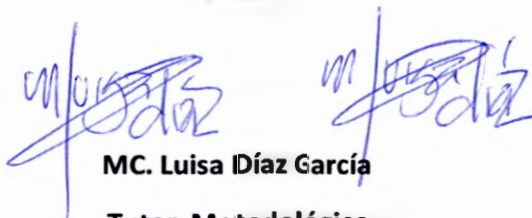
Dra. Matilde Ruiz García

Profesora Titular del Curso de Neurología



Dra. Violeta Medina Crespo

Tutor



MC. Luisa Díaz García

Tutor Metodológico

INDICE

Resumen.....	5
Antecedentes	6
Pregunta de investigación.....	12
Justificación	12
Objetivo general.....	12
Clasificación de la investigación	13
Criterios de selección de estudios.....	14
Materiales y métodos	15
Conflictos de interés y ética	15
Variables operacionales	16
Resultados.....	18
Discusión.....	21
Conclusiones.....	22
Anexo 1.....	25
Anexo 2.....	27
Anexo 3.....	29
Bibliografía.....	34

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por permitirme lograr todas las metas profesionales y personales que me he propuesto hasta el momento.

A mis padres

Por confiar siempre en mí, por impulsarme y apoyarme para salir día a día adelante. Por enseñarme que la perseverancia y la constancia son la clave del éxito. Sin ustedes no lo habría logrado.

A mi hermano

Por ser mi confidente, y mí mejor amigo. Por estar conmigo en las buenas y en las malas.

A todos mis maestros

Dra. Matilde Ruíz García, Violeta Medina Crespo, Guillermo Dávila Gutiérrez, Patricia Herrera Mora, Leticia Munive Báez, Gloria Hernández Antúnez, por impulsar el desarrollo de mi formación profesional y mostrarme que todo es posible por muy difícil que parezca.

A mis amigos y compañeros

Betina, Cristina y Mariano, gracias por su amistad, por compartir grandes momentos.

A los niños del Instituto Nacional de Pediatría

RESUMEN

DISRITMIAS RESPIRATORIAS EN NIÑAS CON SINDROME DE RETT

Antecedentes. El Síndrome de Rett (SR) es un trastorno genético del neurodesarrollo, ligado al X que afecta casi exclusivamente al sexo femenino. Siendo la mayoría de los casos esporádicos. El diagnóstico de SR se basa en criterios clínicos, actualmente bien definidos para los casos típicos o clásicos, asociándose en más del 85% a mutaciones del gen MECP2 en el cromosoma X. Existen cuatro etapas evolutivas en donde se presentan eventos paroxísticos epilépticos y no epilépticos que incluyen alteraciones en el patón respiratorio, siendo la causa más importante la disfunción monoaminérgica del tallo cerebral, así como alteración simpático-vagal que provocan, alteraciones en el sueño, despertares nocturnos, agitación, y disfunción respiratoria.

Justificación. Se considera necesario realizar una revisión de la literatura, que nos permita conocer los diferentes tipos de disritmias y que en el futuro nos permitan categorizar de una forma más sistemática a nuestras pacientes, con el fin de detectarlas de forma temprana y así ofrecerles una mejor calidad de vida.

Objetivo. Describir los tipos de disritmias respiratorias en pacientes pediátricos con Síndrome de Rett; reportados en la literatura.

Métodos. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, utilizando los criterios sugeridos por el Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 Se evaluó el nivel de evidencia propuesto por el *Centro de Medicina Basada en la Evidencia* de Oxford

Resultados: Se identificaron 8 estudios como potencialmente elegibles. 4 estudios fueron excluidos y 4 fueron incluidos para la revisión.

Conclusiones: El SR es una alteración del neurodesarrollo heredado de forma dominante ligado al X. Existen características clínicas secundarias a la inmadurez cerebral. Dentro de las características más importantes se encuentra la incompetencia en la inhibición neuronal en el tallo cerebral secundario a la inmadurez, con alteración en los ritmos respiratorios durante la vigilia. Estas disritmias respiratorias, acompañadas de disfunción autonómica pueden explicar las muertes súbitas que suceden en un 25% en pacientes con SR. Se han identificado diferentes disritmias respiratorias en el SR hiperventilación, respiraciones rápidas y superficiales, apneusicas, de Biot y de Cheyne-Stokes. Las disritmias respiratorias, se empiezan a hacer evidentes en el estadio II-III de la enfermedad, observándose que las respiraciones forzadas y apneusicas son más frecuentes en niñas menores y las apneas se presenta más en mayores de 18 años, siendo evidente en todos los casos la disfunción autonómica.

La comprensión en la fisiopatología del SR tiene un impacto importante en la salud y longevidad de estas pacientes.

ANTECEDENTES

El SR es un trastorno genético del neurodesarrollo, ligado al X que afecta casi exclusivamente al sexo femenino. Siendo la mayoría de los casos esporádicos. ⁽¹⁻⁶⁾

La prevalencia del SR es de por lo menos 1: 10,000 a 1: 5000 niñas, cifras observadas en estudios suecos y escoceses; hasta 1997, se habían detectado 2,285 casos con diagnóstico de SR en el mundo ⁽⁷⁻⁸⁾.

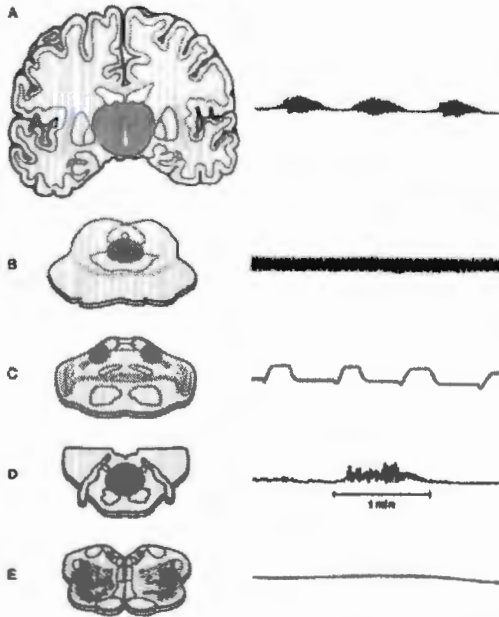
El SR fue la causa más frecuente (10%) de una serie de casos de síndrome demencial, estudiado de 1989 a 1994 en el Instituto Nacional de Pediatría. ⁽⁹⁾

El diagnóstico de SR se basa en criterios clínicos, actualmente bien definidos para los casos típicos o clásicos. En más del 85% se asocia a mutaciones del gen MECP2 en el cromosoma X. El fenotipo clásico inicia alrededor de los 18 a 24 meses de edad con: demencia, apraxia ocular, manual y de la marcha, crisis convulsivas, espasticidad y escoliosis dorsolumbar.

Existen cuatro etapas evolutivas con características clínicas distintivas Cuadro 1. ^(10,11) Las etapas III y IV son las más prevalentes y pueden tener una duración de décadas. Las variantes fenotípicas se están describiendo cada vez con más frecuencia. Ambos tipos tienen en forma característica eventos paroxísticos epilépticos y no epilépticos que incluyen alteraciones en el patón respiratorio. Este último puede ser, intermitente o continuo, provocando distensión abdominal y disautonomías de difícil manejo. ⁽⁹⁻¹¹⁾

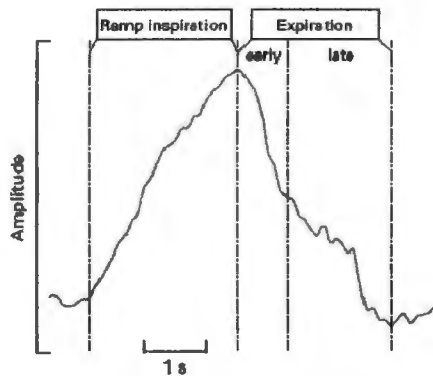
Las niñas con SR presentan disfunción monoaminérgica del tallo cerebral que provocan, alteraciones en el sueño, despertares nocturnos y agitación. Además por alteración simpático-vagal se ha encontrado que el tono simpático es normal y el parasimpático está disminuido lo que propicia disfunción respiratoria. ^(12,13)

Las alteraciones respiratorias y autonómicas en el SR incluyen patrones variables; descritos como hiperventilación, maniobra de Valsalva, apnea, apneusis, respiración rápida y superficial, así como respiración mantenida. ⁽¹²⁻¹⁶⁾ Se ha reportado que estas irregularidades ocurren casi de forma exclusiva durante la vigilia. La arquitectura del sueño es normal, por lo que las alteraciones respiratorias cesan al inicio del sueño, y se hacen evidentes en vigilia. ^(16,17,18) *Esquema 1.*



Esquema 1. Patrones Respiratorios Anormales asociadas a lesiones cerebrales, A. Respiración de Cheyne-Stokes por lesión diencefálica. B. Hiperventilación central neurogénica lesión tallo cerebral alto, C. Apnéusticas, lesiones pontinas bilaterales, D. Respiración atáxica lesión en la unión pontomedular. E. Apnea lesiones que invaden el grupo respiratoria ventral en la médula ventromedial bilateral.

La ventilación fisiológica está controlada por diversos mecanismos con el fin de mantener un pH arterial y una PaO₂ adecuada. Esta homeostasis se logra a través de un sistema de sensores respiratorios, mecanismos de control en el SNC y un sistema efector. El sistema de sensores respiratorios incluyen quimiorreceptores arteriales periféricos, quimiorreceptores de tallo centrales, receptores intrapulmonares y mecano receptores musculares y de la pared torácica. Los mecanismos de control central se localizan en un grupo de neuronas del tallo cerebral que son involuntarias y neuronas de la corteza cerebral que son voluntarias y un sistema efector. El sistema efector está constituido por vías espinales que conectan los centros respiratorios en el cerebro y la médula espinal a los músculos respiratorios. Estas vías tienen como función la inhibición de los músculos espiratorios durante la inspiración y la inhibición de los músculos inspiratorios durante la espiración. ⁽¹⁹⁾ *Esquema 2.*



Esquema 2. Respiración Normal

Los mecanismos mediados por los NT inhibitorios como el GABA y excitatorios como la glutamina, también son importantes en la generación del ritmo respiratorio.⁽²⁰⁾

Los receptores de serotonina del tipo 5HT4, la angiotensina II y la encefalina son moduladores de la sensibilidad cardiaca en el barorreflejo, en el núcleo del tracto solitario. El GABA se usa también como modulador de la sensibilidad cardiaca en el barorreflejo y del tono vagal cardiaco, por medio de los centros supramedulares y las aferencias vagales de los pulmones. Los sistemas muscarínicos colinérgicos modulan el tono vagal cardiaco y los barorreflejos. Los segundos mensajeros como el AMPc y los diacil gliceroles, necesarios para la transducción de señales nerviosas, pueden estar depletados en las neuronas del tallo cerebral, teniendo como consecuencia la apnea central.^(19, 21)

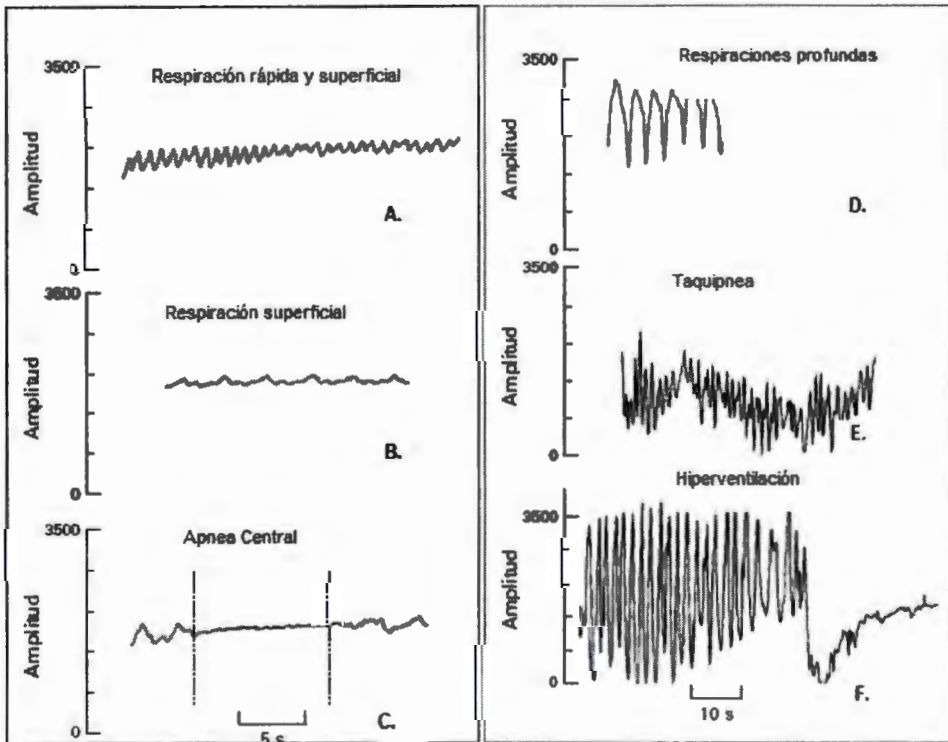
En el SR, hay evidencia bioquímica de la disrupción de los neurotransmisores glutaminérgicos y gabaérgicos, principales neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, respectivamente en la corteza cerebral.⁽²⁰⁾

Estudios en ratones con mutación en el gen MECP2, han evidenciado defectos neuroquímicos a nivel de tallo cerebral. Entre ellos el FNDC juega un papel crítico en la maduración y plasticidad neuronal, siendo esencial para el desarrollo del centro respiratorio y por lo tanto de un patrón respiratorio normal. También se ha encontrado disminución progresiva después del nacimiento en los niveles de NE, dopamina y serotonina; al igual que una disminución en la transmisión gabaérgica asociada a una disminución en la expresión de marcadores pre y postsinápticos de la función del GABA.⁽²¹⁾

Las alteraciones en el patrón respiratorio, la reducción del tono vagal y la mayor sensibilidad al baroreflejo, así como alteraciones en la respuesta simpática, indican inmadurez del tallo cerebral y falta de inhibición integral, encontrando como consecuencia una falla en la respuesta a demandas fisiológicas normales; explicando las alteraciones respiratorias con las que cursan estas pacientes y las muertes súbitas que pueden llegar a presentarse. ^(21, 23) También existe dificultad para terminar la fase inspiratoria, lo que sugiere una alteración de las neuronas serotoninérgicas del tallo cerebral, ⁽¹⁵⁾ así como de las aminas biogénicas y disminución en la señalización gabaérgica. ⁽²⁴⁾

En cuanto a las alteraciones respiratorias, O Julu y colaboradores, observaron en un estudio de casos y controles con 47 niñas con SR, respiración de Valsalva (59%), respiración de Biot (4%) y de Cheyne Stokes (25%). Los patrones respiratorios cambiaron de acuerdo a la edad, observándose respiraciones apneústicas en los menores de 5 años de edad, y más alteraciones en el patrón respiratorios en niñas menores de 18 años. ⁽¹⁵⁾ No se correlaciono la hiperventilación con actividad epileptogénica. ⁽²⁵⁾ **Esquema 3** *Esquema 3. Tipos de disritmias respiratorias. A. Respiración rápida y superficial, B.*

Respiración superficial, C. Apnea Central, D. Respiraciones profundas, E. Taquipnea, F. Hiperventilación.



Las niñas con SR y respiración apneústica acumulan CO2 provocado por una espiración retrasada e inadecuada. La maniobra de Valsalva se menciona como una complicación común de la disritmia respiratoria en el SR y tienen efectos excitatorios del SN autónomo y de las funciones de tallo, con cambios en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Las que tienen espiraciones forzadas tienen niveles bajos de CO2 (alcalosis respiratoria crónica) y las niñas que presentan respiración superficial tienen niveles altos de CO2 (acidosis respiratoria crónica) secundario a una ventilación inadecuada.⁽¹¹⁾

Las alteraciones respiratorias cesan al inicio del sueño, y se hacen evidentes al despertar. Durante el sueño No REM la respiración está controlada por quimiorreceptores y mecanismos del tallo cerebral, lo que sugiere que los mecanismos básicos de control respiratorio están normales, es en estos pacientes, así como la arquitectura del sueño es normal.⁽¹⁶⁾ Al despertar, las alteraciones respiratorias sugieren una pobre integración entre el hipotálamo y la corteza límbica, donde se regula el “estar despierto” y la modulación de la respiración.

Julu y colaboradores han propuesto que existen alteraciones cardiovasculares (alteraciones en la frecuencia cardíaca, QTc prolongado) y respiratorias, como causa de una disfunción autonómica central.⁽¹¹⁻¹⁵⁾

Cuando se detectan los patrones respiratorios anormales en el SR se pueden seleccionar estrategias de tratamiento. Inicialmente se establece el fenotipo cardiorespiratorio de disritmia.

Cuadro I. Estadios Clínicos de Síndrome de Rett

ESTADIOS CLINICOS DE SINDROME DE RETT. CONSENSO 2001. ^(20,11)	
CRITERIOS ORIGINALES	
Estadio I: Estancamiento de inicio temprano <ul style="list-style-type: none"> - Edad de inicio de 6 a 18 meses - Retardo en el progreso del desarrollo - Patrón de desarrollo aún no francamente anormal - Duración entre semanas y meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad de inicio a los 5 meses - Retraso postural temprano - Se arrastra sentado
Estadio II: Regresión rápida del desarrollo	

<ul style="list-style-type: none"> - Edad de inicio de 1 a 4 años - Pérdida de habilidades adquiridas - Se hace evidente la deficiencia mental - Duración semanas, meses hasta un año 	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de los logros: uso de los dedos, balbuceo y juego activo - Ocasionalmente “en otro mundo” - Contacto ocular preservado - Problemas respiratorios modestos - Crisis en un 15%
<p>Estadio III: Período pseudoestacionario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Después del Estadio II - Algo de recuperación en la comunicación - Preservación aparente de la capacidad de deambular - Regresión neuromotora inaparente - Duración de años a décadas 	<ul style="list-style-type: none"> - Período de despertar - Apraxia, dispraxia (del lenguaje) - Estadio III/IV fase no ambulatoria
<p>Estadio IV: Deterioro motor tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicia cuando cesa la deambulación del estadio III - Dependencia completa a silla de ruedas - Discapacidad grave, deformidad distal - Duración de décadas 	<ul style="list-style-type: none"> - Estadio IV-A: previamente ambulatorio ahora no deambula - Estadio IV-B: nunca deambulatorio

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuáles son los tipos de disritmias respiratorias que se presentan en pacientes pediátricos con Síndrome de Rett?

IV. JUSTIFICACION

El Instituto Nacional de Pediatría al ser un Hospital de tercer nivel, es uno de los principales centros de referencia de pacientes con problemas neurológicos; entre ellos el Síndrome de Rett. Se conoce que existe una disfunción a nivel bioquímico de los neurotransmisores excitadores e inhibidores, así como alteración simpaticovagal, que en conjunto, propician la disfunción respiratoria. Existen pocos estudios que describan las alteraciones respiratorias, su clasificación y la disfunción central autonómica, teniendo vital importancia, ya que son causa de muerte súbita y morbilidad en este tipo de pacientes.

Por lo que se considera necesario realizar una revisión de la literatura, que nos permita conocer los diferentes tipos de disritmias y que en el futuro nos permitan categorizar de una forma más sistemática a nuestras pacientes, con el fin de detectarlas de forma temprana y así ofrecerles una mejor calidad de vida.

Además el INP tiene como misión el desarrollo de modelos de atención a la infancia y adolescencia a través de la investigación científica básica y clínica, aplicada a las necesidades de la población, debiéndose mantener a la vanguardia en los métodos y procedimientos de atención de alta calidad, para poder contribuir al desarrollo de información para la toma de decisiones en este tipo de pacientes generaremos esta revisión.

V. OBJETIVO

Describir los tipos de disritmias respiratorias en pacientes pediátricos con Síndrome de Rett; reportados en la literatura.

VI. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Revisión de la literatura.

VII. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

TIPOS DE ESTUDIO.

Ensayos clínicos controlados aleatorios, cuasi aleatorios, cohortes, casos y controles y revisiones sistemáticas en los cuales se analicen las alteraciones respiratorias en las niñas con Síndrome de Rett.

Se realizó la selección de acuerdo a las guías del Manual de Revisores Cochrane 4.1.6.²⁶

TIPOS DE PARTICIPANTES

Pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Rett.

VIII. MEDIDAS DE RESULTADO PRIMARIAS

Respiración de Cheyne- Stokes: Caracterizada por periodos de apnea con una duración variable entre 10 y 40 segundos, con la continuación de respiraciones que aumentan en amplitud y frecuencia para luego caer en otro periodo de apnea y así sucesivamente.

Respiración de Biot: Consiste en breves pausas de apnea estas sucesivas de 5 a 30 segundos, entre los cuales se intercalan respiraciones de amplitud y profundidad normal.

Hiperventilación: Se caracteriza porque la amplitud y frecuencia están aumentadas

Polipnea: Es una respiración rápida y superficial

Apnea: Cese de la respiración por 20 segundos y repercusión en saturación y frecuencia cardiaca

Otras: No especificadas

MEDIDAS DE RESULTADO

MEDIDAS DE RESULTADO SECUNDARIAS

Ver Cuadro 1.

IX. MATERIALES Y MÉTODOS

MÉTODOS:

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, utilizando los criterios sugeridos por el Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. En: The Cochrane Library, Número 1, 2003.

Los términos que se utilizaron fueron:

Como términos:

Estrategia de búsqueda: para la identificación de estudios con términos MeSH:

- Abnormalities, Respiratory System
- Rett Syndrome"[Mesh])
- Humans[Mesh]) AND
- AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))

La búsqueda se realizó en las bibliotecas electrónicas:

Pubmed, Lilacs, Artemisa, Cochrane, Embase y Scielo.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron todos los diseños de estudio y se revisaron todos los títulos y los resúmenes de cada cita obtenida mediante el algoritmo de búsqueda, para determinar si eran elegibles.

1.- Solo pacientes en edad pediátrica

2.- Que la publicación estuviera enfocada a disritmia respiratoria en pacientes con Síndrome de Rett.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Estudios en los cuales se incluyeron poblaciones adultas y que no se hiciera distinción para los resultados en menores de 20 años.

METODOLOGIA**Revisión de artículos**

Por la naturaleza de la enfermedad y por el tipo de diseño del estudio que se incluirá no se realizó análisis estadístico.

Se evaluó el nivel de evidencia propuesto por el *Centro de Medicina Basada en la Evidencia* (CEBM) de Oxford, en la que se tiene en cuenta no sólo las intervenciones terapéuticas y preventivas, sino también aquellas ligadas al diagnóstico, pronóstico y factores de riesgo.⁽²⁷⁾

Tanto el autor del protocolo como la tutora y cotutores conformaron una mesa de discusión en la cual se llegó a un consenso sobre el grado de evidencia y el grado de recomendación que aporó cada artículo a ser considerado dentro del estudio.

X. CONFLICTOS DE INTERESES Y ÉTICA.

Los autores de esta revisión declaramos que no recibimos apoyo económico ni en especie de ningún laboratorio relacionado con los diversos tratamientos, por lo que no tenemos conflictos de intereses.

ANÁLISIS CUALITATIVO

XI. VARIABLES OPERACIONALES

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA MEDICIÓN VARIABLES	VALORES DE VARIABLES
Autor: apellido y primera inicial del nombre de los autores que realizaron la referencia.	Cualitativa	Nominal	Nombre propio: apellido y primera inicial del primer nombre.
Tipo de estudio: diseño metodológico ocupado por los autores.	Cualitativa	Nominal	Ensayos clínicos controlados aleatorios, cuasi aleatorios, cohortes, casos y controles, revisiones sistemáticas, series de casos y presentación de caso.
Lugar de la publicación: localización geográfica de la realización de la referencia.	Cualitativa	Nominal	País y año en que se realizó la referencia.
Año de publicación: localización temporal de la realización de la referencia.	Cuantitativa	Discreta	Año en q se realizó la referencia.
Tamaño de muestra: número total de pacientes tratados.	Cuantitativa	Discreta	Total de pacientes que fueron tratados.
Edad de inicio de los síntomas: edad a la cual se nota el inicio del cuadro neurológico	Cuantitativa	Discreta	Edad en años y meses.
Estadificación de la enfermedad: De acuerdo a la sintomatología se catalogara en un grupo de acuerdo al consenso del 2001.	Cualitativa	ordinal	1. Estancamiento de inicio temprano 2. Regresión rápida del desarrollo 3. Periodo pseudoestacionario 4. Deterioro motor tardío
Tipos de respiración: alteraciones respiratorias observadas durante el periodo de vigilia y sueño.	Cualitativa	Nominal	1. Cheyne-Stokes 2. Biot 3. Apnea 4. Hiperventilación 5. R. Superficiales

			Otros no especificados
<p>Tipos de estudios realizados para identificar la disritmia respiratoria: Procedimientos realizados o equipo utilizado con el fin de identificar la disritmia respiratoria.</p> <p>*Se consignará cada uno de los estudios realizados</p>	Cualitativa	Nominal.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Polisomnografía 2. Video EEG 3. Pletismografía 4. Medición de gases arteriales
<p>Nivel de evidencia: jerarquización del Centro para la Medicina Basada en Evidencia.²⁷ (Anexo 2)</p>	Cuantitativa	Discreta	I-IV y de A- D.

XII. RESULTADOS

DISCUSION DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron 8 estudios como potencialmente elegibles. 4 estudios fueron excluidos y 4 fueron incluidos para la revisión.

Estudios excluidos

Marcus L, et al 1994, Julu P O O, et al 2001, Cooper R 1998 Se excluyeron porque incluían pacientes adultos, con poblaciones entre 2 a 35 años de edad.

Katz D, et al 2008. A pesar de ser una revisión, se excluyo ya que brinda información sobre las alteraciones de la respiración en animales con alteraciones en el gen MECP2.

Estudios incluidos

Se incluyeron 4 estudios en esta revisión. 1 de los estudios incluidos fue una cohorte realizada en Estocolmo, Suecia (Rohdin M, 2007), 1 de casos y controles (Weese-Mayer, 2006) realizado en el Hospital Pediátrica de Chicago Illinois, y 2 revisiones ambas realizadas en Londres (O Julu 1997, 2008).

En el estudio de cohorte hecho por Rohdin 2007, se estudiaron 12 niñas con SR con edades de entre 9 a 20 años, a cada una de ellas se le realizo una historia clínica y se evaluó: crecimiento y desarrollo, alteraciones musculo esqueléticas, funciones mentales y corticales, funciones autonómicas/tallo cerebral y movimientos estereotipados, y se estadificaron según la enfermedad por neuropediatras, encontrándose 7 en estadio III y 5 en estadio IV. Todas las pacientes fueron monitorizadas en su casa por una semana, durante el sueño y la vigilia. Se llenaba una hoja diaria por los padres donde se definía si la paciente estaba en sueño o vigilia y la actividad que realizaba durante la monitorización. Mediante 3 electrodos se realizo electrocardiograma y los mismos median frecuencia y profundidad de los movimientos respiratorios al medir los cambios en la impedancia. Se calculo el indice de apneas refiriéndose al número total de apneas por hora y el índice cardiaco como el número total de eventos de bradicardia o taquicardia por hora. Se observo que todos los pacientes presentaron disfunción respiratoria en forma de apnea, hipoventilacion o respiraciones superficiales. La prevalencia de los eventos respiratorios y los tipos de disritmias respiratorias fueron similares durante el sueño y la vigilia. Sin encontrar predominio de algún patrón respiratorio entre la población. 9 de los 12 pacientes presentaron alteraciones cardiacas durante el registro, 7 taquicardia y 2 bradicardia. Se encontró correlación entre el índice cardiaco durante la vigilia y el sueño ($p=0.05$). Predominando los eventos de bradicardia durante el

sueño, mientras que tanto la taquicardia como la bradicardia fueron similares durante la vigilia. La respuesta cardiaca durante los eventos respiratorios tuvieron una variación marcada en la frecuencia cardiaca. El índice de apnea durante la vigilia incremento significativamente con la edad ($p=0.02$). Encontrando como hallazgos principales en este estudio: 1) las alteraciones cardiorespiratorias estuvieron presentes durante el sueño y la vigilia, 2) todas las niñas manifestaron alteraciones respiratorias y la mayoría también presentaron anomalías en el ritmo cardiaco, probablemente secundario a la sobre actividad parasimpática.

En el estudio de casos y controles de Weese-Mayer 2006, se estudiaron en total 94 pacientes, 47 de ellas con SR y mutación en el gen MECP2 y 47 controles. Con edades de 2 a 7 años de edad. Se monitorizo con un pletismógrafo de inductancia durante 2 horas por 2 días los movimientos respiratorios, la saturación de oxígeno y la frecuencia cardiaca mediante dos electrodos, mientras estaban en reposo. Se indujeron las alteraciones respiratorias en los controles al ponerlos a cantar. Encontrándose que en las niñas con SR la respiración es más irregular que los controles, el flujo inspiratorio máximo esta incrementado, y la frecuencia respiratoria fue significativamente más alta, secundaria a un decremento en la duración de la espiración. Con respecto a la regulación de la frecuencia cardiaca observaron que el intervalo R-R es más corto en las pacientes con SR, mientras los controles mostraron una disminución en la frecuencia cardiaca durante la apnea, la frecuencia respiratoria se incremento en las pacientes con SR.

Este estudio identifico que existen respiraciones erráticas, profundas y rápidas, así como una alteración en la regulación de la FC durante la vigilia en comparación con los controles.

En cuanto a las revisiones ambas fueron hechas por el mismo autor Julu O, (1994) refiere que las disritmias respiratorias aparecen en el periodo de regresión y se observan únicamente en el periodo de vigilia. La hiperventilación que alterna con apnea central se observa en adolescente y se asocian a hipoxemia y bajo CO₂ espirado. Entre los estudios que se han realizado por Kerr y O Julu, se han observado entre los patrones respiratorios en niñas con SR: la hiperventilación, respiraciones profundas, respiraciones rápidas y superficiales y taquipnea. El ritmo predominante en las niñas más jóvenes consiste en una inspiración más prolongada incluyendo la apneusis, mientras que en las mujeres mayores las apneas eran lo más frecuente. Así mismo se ha observado que el tono vagal cardiaco es muy bajo casi cercano al del neonato, esto se ha asociado a una baja sensibilidad del baroreflejo, que conlleva a una alteración en los efectos simpáticos, en la presión arterial y en la frecuencia cardiaca, que se presentan frecuentemente durante la

disritmia respiratoria. Las niñas con SR tienen dificultad para terminar la inspiración, sugiriendo que existe una disfunción en las neuronas moduladoras serotoninérgicas en el tallo cerebral. La inmadurez en el control autonómico, causa la desproporción simpática-parasimpática, así como la disfunción de las neuronas respiratorias en particular las involucradas en la ritmogenénesis. (2008) En la revisión del 2008 hecha por O Julu, le llaman Declaración de Frøso en donde nuevamente refieren los criterios clínicos importantes en el SR, entre ellos las disritmias respiratorias, haciendo énfasis, que estas disritmias, que habitualmente son acompañadas de disfunción autonómica pueden explicar las muertes súbitas que suceden hasta en un 25% en las niñas con SR, como consecuencia de la inmadurez del tallo cerebral.

En este artículo hacen referencia al tratamiento de las disritmias respiratorias, indicando que primero es necesario establecer el fenotipo de la alteración respiratoria, y entender que existe una alteración en el control de los mecanismos de exhalación del CO₂, incluyendo alcalosis y acidosis respiratoria. Las estrategias para cada uno de los fenotipos:

a) Respiraciones forzadas: muestran niveles bajos de PCO₂ (alcalosis respiratoria crónica). Para interrumpir esos eventos se recomienda respirar en una bolsa con capacidad de 5L con una mascarilla facial, o bien el uso de Carbogen, requiriendo monitorización continua de gases.

b) Respiraciones superficiales: muestran niveles altos de PCO₂ (acidosis respiratoria crónica) secundario a una ventilación inadecuada. La estimulación de la respiración es lo más importante en estos pacientes. Se ha recomendado el uso de teofilina, risperidona o pipamperona. La Declaración de Frøso promueve la comprensión de las alteraciones cardiorespiratorias con el fin de recibir un tratamiento efectivo.

Calidad Metodológica

Se evaluó el nivel de evidencia propuesto por el Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (OCEBM).

Se dio un nivel de evidencia 2a, con un grado de recomendación B al estudio de Rodhin 2007, al ser una cohorte homogénea, y un nivel de evidencia 3a con un grado de recomendación B al estudio de Weese-Mayer 2006, al ser un estudio de casos y controles homogéneo. Ambos con una recomendación favorable.

En cuanto a las revisiones ambas hechas por el mismo autor en diferentes años 1997, 2008, se les identifico con un nivel de evidencia 3a con un grado de recomendación B, al ser una revisión de estudios de casos y controles con homogeneidad.

RESULTADOS

Cuatro de estos estudios cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión (Rohdin 2007, Weese-Mayer 2006, Kerr 1999, Julu O 2008). Estos estudios incluyeron un total de 60 pacientes. No existió desacuerdo con respecto a la inclusión/exclusión de los estudios, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos.

MEDIDAS DE RESULTADO PRIMARIAS

En el estudio de Weese-Mayer (2006), se identificaron alteraciones en la respiración, siendo irregulares, con el flujo inspiratorio máximo incrementado, con una frecuencia respiratoria más alta secundaria a un decremento en la duración de la espiración. Sin embargo no fue posible identificar de forma adecuada las disritmias respiratorias, ya que ellos refieren requerir mediciones de la presión intratoracica, electromiografía y tensión arterial.

Mientras que en el estudio de Rohdin 2007, las 12 niñas presentaron disfunción respiratoria en forma de apnea, hipoventilación y/o respiraciones superficiales, sin embargo refieren que ninguno de los patrones respiratorios era predominante en la población como conjunto.

En la revisión de Kerr y O Julu de 1999, hacen una observación importante, refiriendo que el ritmo predominante en las niñas más pequeñas son inspiraciones prolongadas incluyendo la apneusis, mientras que en las niñas mayores presentan apneas que frecuentemente son terminadas por maniobras de Valsalva.

MEDIDAS DE RESULTADO SECUNDARIAS

De las 12 niñas con SR evaluadas en el estudio de cohorte de Rohdin 2007, se evaluaron por 2 neuropediatras, encontrando 7 en estadio III y 5 en estadio IV. También se evaluó el puntaje de acuerdo al sistema internacional de puntaje de Kerr y colaboradores, evaluándose 5 puntos, cada uno de ellos con diferentes valores y la suma total es de 42:

1) Crecimiento y desarrollo con un puntaje de 0 a 10 con una media de 4.5 (0-8), 2) Alteraciones musculo esqueléticas con un puntaje de 0a 6 con una media de 2.6 (1-6), 3)Funciones mentales y corticales con un puntaje de 0-6 con una media de 4.6 (2-9) 4) Funciones autonómicas/tallo

cerebral puntaje de 0 a 10 con una media de 4.6 (3-9), 5) Movimientos puntaje de 0 a 10 media de 4.8 (4-8). El grado de discapacidad se considera leve con un puntaje menor de 13 (3 pacientes), moderado de 18 a 20 (2 pacientes) y severo mayor de 24 (7 pacientes).

En el estudio de Weese-Mayer 2006 no se menciona haber realizado alguna evaluación inicial, ni estadificación.

DISCUSION

Entre las alteraciones principales que encontramos dentro del SR se encuentran las disritmias respiratorias.

En la presente revisión encontramos que todos los estudios encontraron disritmias respiratorias en las pacientes con SR. A pesar de que la mayoría de la literatura menciona que las alteraciones se presentan más en la vigilia, Rodhin 2007, refiere como conclusiones de su cohorte que la prevalencia de los eventos respiratorios, y los tipos de patrones respiratorios fueron similares durante el sueño y la vigilia, lo que no se corroboró en el estudio reportado por Weese-Mayer 2006, en donde observó que las alteraciones únicamente se observaron durante la vigilia, lo mismo que refiere O Julu y Kerr en sus artículos de revisión.

En cuanto al tipo de disritmias respiratorias en el estudio de Weese-Mayer solo se catalogaron como apneas, encontrando deflexiones a nivel de la caja torácica y abdominal en la fase inspiratoria con una amplitud variable, una frecuencia respiratoria más alta secundaria a un decremento en la duración de la espiración. Se refirió la incapacidad para clasificar el tipo de disritmias respiratoria por no contar con herramientas como electromiografía de superficie ni mediciones de la presión intratorácica. En el estudio de Rodhin 2007, fue posible identificar la disfunción respiratoria en forma de apnea, hipoventilación y respiraciones superficiales.

O. Julu menciona que además de las anteriores se ha identificado otros tipos de disritmias respiratorias como respiraciones profundas, y taquipnea, esto en otros estudios de casos y controles realizados con una población mayor, con edades que oscilan entre 2 y 35 años ⁽²¹⁾. Encontrando en las niñas más pequeñas respiraciones forzadas y respiraciones apneicas, mientras que en las adolescentes predominan las apneas.

Coincidiendo en todos los estudios que estas disritmias van acompañadas de alteraciones en la frecuencia respiratoria secundaria a la disfunción autonómica.

Weese-Mayer 2006 encontró que durante las apneas la frecuencia cardíaca estaba incrementada, así como un intervalo R-R más corto respecto a los controles. Rodhin 2006, coincidió con este

hallazgo, aunque el encontró en 4 de los 12 pacientes bradicardia, predominando esta durante el sueño, aunque también llegaron a presentarse durante la vigilia. Una observación importante es que el número de apneas y de alteraciones en la frecuencia cardiaca cambiaron con la edad, aunque no refiere el rango de la misma.

La importancia de estos hallazgos se ven reflejadas en ambas revisiones, ya que a partir de esto, se ha podido conocer la fisiopatología de dichos cambios, como la inmadurez del tallo cerebral, un tono vagal muy bajo, una pérdida en la inhibición del control respiratorio, donde la función serotoninérgica está alterada.

La limitante de nuestra revisión es las pocas publicaciones del tema y que por nuestros criterios de inclusión planteados solo incluimos a pacientes pediátricos, además existen pocos estudios en humanos; De estos los 4 estudios que excluimos eran en pacientes con edades mayores a 20 años y con mayor número de pacientes, y con diferentes estrategias de estudio para una mejor clasificación de las disritmias respiratorias, lo que probablemente pudiera haber aportado mayor información sobre las disritmias respiratorias en esta patología.

CONCLUSIONES

El SR es una alteración del neurodesarrollo heredado de forma dominante ligado al X. Existen características clínicas secundarias a la inmadurez cerebral. Dentro de estas se encuentra el retraso mental severo y la epilepsia, el síndrome extrapiramidal, la disfunción monoaminérgica en el tallo cerebral dando lugar a dispraxias, alteraciones en el sueño, despertares nocturnos y agitación, las disautonomías con alteración en el balance simpático vagal, en donde el tono simpático es normal y el parasimpático es muy bajo.

De las características más importantes son la incompetencia en la inhibición neuronal en el tallo cerebral secundario a la inmadurez con alteración en los ritmos respiratorios durante la vigilia. Estas disritmias respiratorias, acompañadas de disfunción autonómica pueden explicar las muertes súbitas que suceden en un 25% en pacientes con SR.

Se han identificado diferentes disritmias respiratorias en el SR hiperventilación, respiraciones rápidas y superficiales, apneúscas, de Biot y de Cheyne-Stokes. Las disritmias respiratorias, se empiezan a hacer evidentes en el estadio II-III de la enfermedad, observándose que las respiraciones forzadas y apneúscas son más frecuentes en niñas menores y las apneas se presenta más en mayores de 18 años, siendo evidente en todos los casos la disfunción autonómica.

La comprensión en la fisiopatología del SR tiene un impacto importante en la salud y longevidad de estas pacientes. La estrategia inicial para el tratamiento de las alteraciones respiratorias será establecer el fenotipo de la disritmia, con el fin de poder ofrecer una mejor calidad de vida a este tipo de pacientes. El tratamiento exitoso requerirá la participación de diferentes especialistas.

***ANEXO 1 ***

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DISRITMIAS RESPIRATORIAS EN NIÑAS CON SINDROME DE RETT

REVISION DE LA LITERATURA

Hoja de Recolección de datos

Autor: _____

Año: _____

Lugar de Publicación: _____

Diseño de estudio: _____

Grado de Evidencia: _____

Características de los pacientes:

Edad de inicio 6 a 18 meses 1 a 4 años otro: _____

Retraso en el desarrollo Regresión del desarrollo

Epilepsia Alteraciones respiratorias

Especificar tipo: _____

Deterioro motor Discapacidad grave

Estadificación de acuerdo a sintomatología:

Estadio I

Estadio II

Estadio III

Estadio IV

Tamaño de la muestra: _____

Identificación de disritmia respiratoria mediante:

Polisomnografía Pletismografía EEG o Video EEG Medición de Gases art.

Otros: _____

Durante:

Sueño Vigilia

Clasificación de la disritmia respiratoria:

Cheyne- Stokes Biot Apneusica Hiperventilación

Otras: _____

Otros Hallazgos de disfunción autonómica: _____

Conclusiones: _____

***ANEXO 2*. CLASIFICACION DE NIVELES DE EVIDENCIA DE OXFORD (OCEBM) ²⁷**

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia	Asesorios económicos y análisis de decisión
A	1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validados en diferentes poblaciones	RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos	RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas	RS con homogeneidad de estudios económicos de nivel 1
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor de 80% de la cohorte y validados en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico	Estudio de cohortes prospectiva con buen seguimiento	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia; e incluyendo análisis de la sensibilidad
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes no eran antes de ser evaluados	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Series de casos todos o ninguno	Análisis absoluto en términos del mayor valor o peor valor
B	2*	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad	RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un EC, con homogeneidad	RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad	RS (con homogeneidad) de estudios 2b y mejores	RS (con homogeneidad) de estudios económicos con nivel mayor a 2
	2b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un EC, o GPC no validados	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba)	Estudios de cohortes retrospectivas o de seguimiento insuficiente	Análisis basados en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia; e incluyendo un análisis de sensibilidad

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia	Estudios económicos y análisis de decisión
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud		Estudios ecológicos	Auditorias o estudios de resultados en salud
	3a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad		RS con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores
	3b	Estudios de casos y controles individuales		Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia		Estudio no consecutivo de cohorte, o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, estimaciones de datos de mala calidad, pero incluyendo análisis de la sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles
C	4	Serie de casos, estudios de cohortes, y de casos y controles de baja calidad	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente	Series de casos o estándares de referencia obsoletos	Análisis sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica o basado en teoría económica o en "principios fundamentales"

GPC: Guía de práctica clínica. Estudios con homogeneidad: Se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.

ANEXO 3. ESTUDIOS INCLUIDOS

Resumen de la literatura de los estudios referentes a disritmias respiratorias en niñas con Síndrome de Rett	
Autores	Weese-Mayer D, Lieske S, Boothby C, Kenny A, Bennett H, Silvestrini J, Ramírez JM.
Año	2006
Revista	Pediatric Research
País de Origen	Chicago Illinois
Diseño de Estudio	Casos y controles
Título del Artículo	Alteración en la regulación del sistema Nervioso Autónomo: Alteraciones en la respiración y frecuencia cardíaca durante la vigilia en niñas con Síndrome de Rett
Objetivos del Estudio	Caracterizar las alteraciones cardiorespiratorias en niñas con Síndrome de Rett con la mutación MECP2 confirmada, por medio de pletismografía de conductancia.
Características de la población estudiada	Pacientes con Síndrome de Rett: 47 niñas de 2 a 7 años con diagnóstico clínico de SR y mutación en el gen MECP2 Sujetos control: Niñas sanas de 2 a 7 años
Estrategia de seguimiento	Se les proporcionó a cada una de las niñas un chaleco con cierre frontal que contenía un monitor con 2 bandas una torácica y otra abdominal (pletismógrafo de Inductancia) durante 2 horas por dos días consecutivos, el cual registraba los movimientos respiratorios, saturación de oxígeno mediante un oxímetro de pulso, y la FC por medio de 2 electrodos, mientras miraban un video musical estando en reposo. Con el objetivo de comparar los cambios fisiológicos que acompañan a las apneas se aseguraron que estos ocurrieran con regularidad en los sujetos control, por lo que los hacían cantar mientras se realizaba la monitorización.
Resultados	Las pacientes con SR presentaron de forma frecuente y espontánea apneas, se encontraron deflexiones a nivel de la caja torácica y abdominal en la fase inspiratoria con una amplitud variable. No se pudo clasificar el tipo de disritmia respiratoria, ya que no se realizó EMG de superficie, ni mediciones de la presión intratorácica, por lo que únicamente se catalogaron como apneas. Se encontró un incremento significativo en la FC relacionado a las apneas ($p < 0.00001$). Se compararon las apneas inducidas en las pacientes sanas que se les pedía que cantaran, encontrando que tenían mayor duración que las espontáneas en niñas con SR. La respuesta de la FC en niñas con SR fue un incremento en la misma, sin encontrar relación entre la duración de la apnea y la FC, y permaneció sin cambio en las pacientes control. El cambio en la FC en el grupo control no fue significativo ($p = 0.58$). Para cuantificar las diferencias en el comportamiento respiratorio, se separaron en 4 categorías: 1) respiración normal (la duración del ciclo respiratorio fue menor en las niñas con SR a comparación de los controles ($p < 0.00001$)) y los ciclos fueron más irregulares ($p < 0.00001$), 2) apneas los intervalos entre apneas y la duración del ciclo respiratorio no fue significativo entre las niñas con SR y los controles, 3) 5 respiraciones que precedieron a una apnea, 4) 5 respiraciones que siguieron a una apnea, la duración del ciclo respiratorio antes y después de las apneas fue más corto en las niñas con SR respecto a los controles ($p < 0.009$)
Tiempo de seguimiento	2 horas por 2 días
Conclusiones	Se encontró que en las niñas con SR la respiración es más irregular que en los controles, el flujo inspiratorio máximo está incrementado, y la frecuencia respiratoria fue significativamente más alta, secundaria a un decremento en la duración de la espiración. Con respecto a la regulación de la FC observaron que: el intervalo R-R es más corto en las pacientes con SR, la respiración normal y la variación de la FC tienen una correlación disminuida. La respuesta de la FC a las apneas, estuvo incrementada en las niñas con SR versus control. Mientras los controles mostraron una disminución en la FC durante la apnea, la FC se incrementó en las pacientes con SR. Sin embargo se requieren mediciones incluyendo la presión intratorácica, EMG, y TA, para una identificación adecuada de las disritmias respiratorias, que no se realizó en el estudio. En resumen este estudio indicó que las niñas con SR demostraron respiraciones erráticas, profundas y rápidas así como una alteración en la regulación de la FC durante la vigilia en comparación con los controles. Debiéndose tomar en cuenta dichos hallazgos para brindar estrategias de atención y para entender los mecanismos responsables de la muerte súbita en SR.
Nivel de Evidencia	2a B

Resumen de la literatura de los estudios referentes a disritmias respiratorias en niñas con Síndrome de Rett

Autores	Rodhin M, Fernell E, Eriksson M, Albage M, Lagercrantz H, Katz-Salomon M.
Año	2007
Revista	Pediatric Neurology
País de Origen	Estocolmo, Suecia
Diseño de Estudio	Cohorte
Título del Artículo	Alteraciones en la función cardiopulmonar durante el día y la noche en Síndrome de Rett.
Objetivos del Estudio	El Síndrome de Rett causa una severa alteración autonómica, probablemente secundaria a disfunción del tallo cerebral. Como el tallo cerebral juega un rol decisivo en la regulación cardiopulmonar durante el sueño, se investigó la función cardiopulmonar en 12 niñas con SR, por una semana en su casa.
Características de la población estudiada	12 niñas con SR (9-20 años), 7 en estadio III, 5 en estadio IV. Se les realizó una evaluación, donde cada una fue evaluada por 2 o 3 neuropediatras y un nutriólogo.
Estrategia de seguimiento	Se realizó una historia clínica y se evaluaron 5 puntos: 1. Crecimiento y desarrollo, 2. Hallazgos musculoesqueléticos, 3. Funciones mentales y corticales, 4. Funciones autonómicas/tallo cerebral, 5. Movimientos. Para cada uno de los puntos evaluados se dio un puntaje de 0 cuando no existía anomalía, 1 discreta anomalía, 2 anomalía definitiva. Todas las pacientes fueron monitorizadas en su casa por una semana, durante el sueño y durante la vigilia. En algunos pacientes la monitorización se repitió después de 4 a 6 semanas. Los padres de los pacientes llenaban una hoja diaria en donde se les preguntaba si la paciente estaba en sueño o vigilia, y las actividades que realizaba durante la monitorización. Se utilizó un sistema de monitorización cardiopulmonar no invasiva. Se utilizaron 3 electrodos para realizar el EKG, y los mismos medían la frecuencia y profundidad de los movimientos respiratorios al medir los cambios de impedancia (pneumógrafo de impedancia). Se definió como apnea la reducción en la amplitud de la respiración >25 seg. bradicardia como una FC > 50 latidos por min por más de un min, y taquicardia como la FC que excedía 225 latidos por minuto por más de un min. Se sacó el índice de apneas refiriéndose al número total de apneas por hora y el índice cardiaco como el número total de eventos de bradicardia o taquicardia por hora.
Resultados	Todos los pacientes presentaron disfunción respiratoria en la forma de apnea, hipoventilación o respiraciones superficiales. La prevalencia de los eventos respiratorios, y los tipos de patrones respiratorios fueron similares durante el sueño y durante la vigilia. De forma individual no hubo correlación entre la prevalencia de los eventos respiratorios durante el sueño y la vigilia ($p=0.33$). Ninguno de los patrones respiratorios (apnea, hipoventilación, respiraciones superficiales) dominan a la población en su conjunto ($p=0.46$), pero hubo patrones respiratorios predominantes a nivel individual. Las alteraciones expresadas en términos de índice de apneas variaron significativamente día a día en un solo individuo. 9 de los 12 pacientes con SR presentaron eventos cardiacos durante el registro. 7 pacientes tuvieron eventos de taquicardia, y 4 de bradicardia. Hubo una diferencia muy pronunciada en el índice cardiaco entre individuos. En el grupo, el índice cardiaco durante el sueño fue significativamente menor que durante la vigilia ($p=0.04$). De forma individual se encontró correlación entre el índice cardiaco durante la vigilia y el sueño ($p=0.05$). Los eventos de bradicardia predominaron durante el sueño (33 de 36 eventos), mientras que la bradicardia y la taquicardia fueron similares durante la vigilia. La respuesta cardiaca durante los eventos respiratorios tuvieron una variación marcada en la FC. No hubo correlación entre el índice de apnea y el índice cardiaco ($p=0.34$). El número de apneas y de eventos cardiacos cambiaron con la edad. En índice de apnea durante la vigilia incrementó significativamente con la edad ($p=0.02$).

Tiempo de seguimiento	Una semana
Conclusiones	Los hallazgos principales de este estudio se pueden resumir en: 1) las alteraciones cardiorespiratorias estuvieron presentes durante el sueño y la vigilia, 2) todas las niñas manifestaron disfunciones respiratorias y la mayoría también presentaron anomalías en el ritmo cardíaco. Esto probablemente secundario a la sobreactividad parasimpática. El círculo vicioso de hipoventilación e hiperventilación resulta en una alcalosis hipocapnica e hipoxemia, y puede contribuir en el deterioro cerebral en el SR.
Nivel de Evidencia	2a B

Resumen de la literatura de los estudios referentes a disritmias respiratorias en niñas con Síndrome de Rett	
Autores	Kerr A., O Juku P.
Año	1999
Revista	Archives of Disease in Childhood
País de Origen	Londres
Diseño de Estudio	Revisión
Título del Artículo	Nuevas perspectivas sobre la hiperventilación en pacientes con Síndrome de Rett
Objetivos del Estudio	La literatura médica presenta dos grandes grupos de alteraciones en donde la hiperventilación es una de las características principales. Las alteraciones en el estado de ánimo (crisis de pánico) y alteraciones en la función del tallo cerebral (desarrollo, vascular, traumática, tóxico, metabólico, degenerativo o neoplásico). La literatura médica se centra más en la discusión sobre los efectos de la hiperventilación, incluyendo la alcalosis respiratoria con la reducción del Calcio ionizado en el plasma, parestesias, tetania, inducción de crisis convulsivas y la inducción de actividad epileptogénica interictal vistas en el EEG. En niñas sanas, que realizan hiperventilación de forma voluntaria, produce ondas lentas generalizadas en el EEG. La hiperventilación reduce la entrega de oxígeno al cerebro, y las anomalías en la repolarización cardíaca incluyendo la depresión en el segmento ST y la inversión de la onda T.
Características de la población estudiada	
Estrategia de seguimiento	
Resultados	
Tiempo de Seguimiento	
Conclusiones	<p>El SR clásico es una alteración en el neurodesarrollo, descrita casi exclusivamente en mujeres. Armstrong reporta una reducción en las dendritas del territorio frontal, parietal y en las áreas temporales inferiores, así como un mesencéfalo pequeño, y un incremento en los receptores de serotonina en el tallo cerebral, afectando las funciones cardiorespiratoria y autonómicas.</p> <p>Las disritmias respiratorias es una característica clínica del SR, y está íntimamente relacionado con movimientos estereotipados y agitación. Estas alteraciones generalmente aparecen en el periodo de vigilia, y se observan únicamente en el periodo de vigilia.</p> <p>La hiperventilación que alterna con apnea central se observa en adolescentes que se asocian con hipoxemia y bajo CO₂ espirado. Los brotes de ondas lentas paroxísticas generalizadas en el EEG incrementan en somnolencia y en sueño y disminuyen durante la hiperventilación intensa e decaen en la vigilia.</p> <p>Las mediciones de la función autonómica hecha por Juku y colaboradores y por Kerr, como el realizar Video EEG, documentar movimientos respiratorios y alteraciones autonómicas, han ayudado a las siguientes conclusiones. Se ha observado entre los patrones respiratorios en niñas con SR: la hiperventilación, respiraciones profundas, respiraciones rápidas y superficiales y taquipnea, que constituyen las respiraciones enérgicas. El ritmo predominante en las niñas más jóvenes una inspiración más prolongada (incluyendo la apneusis), mientras que en mujeres mayores las apneas que eran frecuentemente terminadas por maniobras de Valsalva. En cada caso con SR, el tono vagal cardíaco estaba muy bajo, caso cercano al nivel neonatal. Esto se ha asociado a una baja sensibilidad del baroreflejo, que lo lleva a una alteración en los efectos simpáticos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, que se presentan frecuentemente durante la disritmia respiratoria.</p> <p>La actividad epileptogénica no se correlaciona con la hiperventilación. El SR conduce claramente en una dificultad para terminar la inspiración, sugiriendo que existe una disfunción en las neuronas moduladoras serotoninérgicas en el tallo cerebral.</p> <p>La inestabilidad en el ritmo respiratorio en el SR asociado a un tono vagal muy bajo semejante al del neonato, sugiere una inmadurez en el tallo cerebral, capaz de generar un ritmo normal, pero incapaz de sostener el mismo por un largo periodo de tiempo. La hiperventilación que se observa en el SR está causada por una pérdida en la inhibición del control respiratorio, en donde la función serotoninérgica es evidentemente anormal. Desde el punto de vista del control autonómico, la inmadurez es la causa probable de la desproporción simpática-parasimpática, así como la disfunción de las neuronas respiratorias en particular las involucradas en la ritmogénesis.</p> <p>Los neurotransmisores del tallo cerebral incluyendo la serotonina juega un papel importante en el crecimiento temprano de la neocórtex. Es probable que la inmadurez del tallo cerebral con una función serotoninérgica anormal, juega un papel importante en el desarrollo temprano de alteraciones, especialmente aquellas asociadas a la hiperventilación y otras disritmias respiratorias.</p> <p>Los pocos estudios realizados para evaluar las disritmias respiratorias han sido bien toleradas y han contribuido a una mejor investigación en el desarrollo de algunas alteraciones del tallo cerebral.</p>
Nivel de Evidencia	3a B

Resumen de la literatura de los estudios referentes a disritmias respiratorias en niñas con Síndrome de Rett

Autores	Julu O, Engerström I, Hansen S, Apartopoulos, Engerström B, Pini G, Delamont R, Smeets E.
Año	2008
Revista	Declaración de Fróso
País de Origen	Londres
Diseño de Estudio	Revision
Título del Artículo	
Objetivos del Estudio	
Características de la población estudiada	
Estrategia de seguimiento	
Resultados	<p>El SR es una alteración del neurodesarrollo heredado de forma dominante ligada al X. Existen 6 características clínicas secundarias a la inmadurez cerebral en el SR. Dos características corticales incluyen retraso mental severo y epilepsia. La 3era característica clínica es el síndrome extrapiramidal (distoria, deformaciones ortopédicas de las cuales la más común es la escoliosis), incoordinación de los movimientos. La cuarta es la disfunción monoaminérgica en el tallo cerebral con dispraxia, alteraciones en el sueño, despertares nocturnos y agitación. La quinta característica es secundaria a la incompetencia en la inhibición neuronal en el tallo cerebral secundario a la inmadurez con alteración en los ritmos respiratorios durante la vigilia. Estas disritmias respiratorias, acompañadas de disfunción autonómica pueden explicar las muertes súbitas que suceden en un 25% en pacientes con SR. Las irregularidades en la respiración son como consecuencia de una inmadurez en la función del tallo cerebral. La sexta característica son las disautonomías, así como alteraciones en la nocicepción, extremidades azules y frías, alteraciones en el balance simpático vagal en donde el tono simpático es normal, pero el tono parasimpático es muy bajo semejándose a la etapa neonatal. También hay síntomas a nivel multiorgánico, secundario a alteraciones metabólicas, alteraciones ácido-base que pueden contribuir a las alteraciones respiratorias. En las pacientes con SR con respiraciones superficiales se ha utilizado la presión positiva de 2 niveles de la vía aérea (BIPAP), los opiáceos, y otros medicamentos depresores de la respiración. Las pacientes con respiración apneútica acumulan CO₂ por el retraso y la inadecuada espiración. Se ha recomendado el uso de buspirona. En pacientes con maniobra de Valsalva, es una complicación común de la disritmias respiratorias y tiene efectos excitatorios del sistema nervioso autónomo y en las funciones del tallo cerebral. Los 3 fenotipos cardiorespiratorios están afectados. Los cambios en la TA y en la FC pueden ser confirmados únicamente con monitorización continua en un ambiente neurofisiológico adecuado. Esta complicación frecuentemente conlleva a un deterioro clínico visible en los pacientes con SR.</p> <p>La agitación también es consecuencia de la actividad simpática. La sintomatología típica incluye periodos cortos de atención, actividad física incrementada, pupilas dilatadas, excesiva transpiración, gritos repentinos.</p> <p>La estrategia inicial para el tratamiento de las alteraciones respiratorias es establecer el fenotipo de la disritmia respiratoria. Siendo importante entender que hay una alteración en el control de los mecanismos de exhalación del CO₂, incluyendo alcalosis respiratoria y acidosis respiratoria. Las estrategias de tratamiento para cada uno de los fenotipos:</p> <p>a) Respiraciones forzadas: muestran niveles bajos de PCO₂ (alcalosis respiratoria crónica). Para interrumpir esos eventos se recomienda respirar en una bolsa con capacidad de 5l con una mascarilla facial, o bien el uso de Carbogen, requiriendo monitorización continua de gases.</p> <p>b) Respiraciones superficiales: muestran niveles altos de PCO₂ (acidosis respiratoria crónica) secundario a una ventilación adecuada. La estimulación de la respiración es lo más importante en estos pacientes. Se ha recomendado el uso de teofilina, risperidona o pipamperona.</p>
Tiempo de Seguimiento	
Conclusiones	La comprensión de la fisiopatología del SR tiene un impacto importante en la salud y longevidad de las pacientes con SR. El tratamiento exitoso requerirá de la participación de diferentes especialistas. La declaración de Fróso promueve la comprensión de las alteraciones cardiorespiratoria con el fin de que reciban un tratamiento efectivo.
Nivel de Evidencia	3a B

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Narbona, J. El Síndrome de Rett como Patología de la Homogénesis. Rev Neurol 1999;28(161):97-10.
- 2.- Bruck, Isac., Antoniuk, A., Sergio A., Halick, Silvia, M.S. Síndrome de Rett, Estudio Retrospectivo e Prospectivo de 28 Pacientes. Arq Neuropsiquiatr 2001; 59 (2-B): 407-410.
- 3.- Naidu S. Rett syndrome: natural history and underlying disease mechanisms. Eur Child Adolesc Psychiatry 1997; 6 (Suppl 1): 14-7.
- 4.- Leonard H, Fyfe S, Dye D, Leonard S. Familial aggregation in Rett syndrome: what is the evidence for clustering of other disorders in families of affected girls? AmJMedGenet 1999; 82:228-34.
- 5.- Vanhala R, Korhonen L, Mikelsaar M, Lindholm D, Riikonen R, Neurotrophic factors in cerebrospinal fluid and serum of patients with Rett syndrome. J Chil Neurol 1998; 13:429-33.
- 6.- Hagberg B, Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. Brain Dev 1985; 7; 277-80, 372-3.
- 7.- Internacional Rett Syndrome Association. 1997. Varias páginas en Internet. irsa@paltech.com
- 8.- Bauman, M.L., Kemper, T.L., et. Al. Pervasive neuroanatomic abnormalities of the brain in three cases of Rett Syndrome. Neurology, Aug., 45, 1995. 1581-1586.
9. Medina-Crespo Violeta. Síndrome demencial en niños. Evaluación diagnóstica. Tesis para obtener diploma de especialidad en pediatría médica. UNAM-INP. México DF, 1984.
10. Tejada MI. Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, clínica y molecular. Rev Neurol 2006; (Supl I): S55-S59.
11. Nieto M, et al. Formas atípicas de Síndrome de Rett. Rev Neurol 1999;28 (161):101-104.
12. Julu PO, Engerström IW 2005 Assessment of the maturity-related brainstem function reveals the heterogeneous phenotypes and facilitates clinical management of Rett Syndrome. Brain Dev 27:S43-S53
13. P O Julu, I Witt Engerström, S Hansen, F Apartopoulos, B Engerström, et al. Clinical Update: Addressing the cardiorespiratory challenges posed by Rett Syndrome in Medicine. The Frösö Declaration.

BIBLIOGRAFIA

14. Ciringotta F, Lugaresi E, Montagna P 1986. Breathing Impairment in Rett syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1:167-173
15. Alison M Kerr, Peter O O Julu. Recent insights into hyperventilation from the study of Rett syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 80:384–387
16. Marcus C.L., Carroll J.L, McColley S.A., et al. Polysomnographic characteristics of patients with Rett Syndrome. *J Pediatr* 1994; 125:218-224
- 17.- Rohdin M., Fernell E., Eriksson M., et al. Disturbances in cardiorespiratory function during day and night in Rett Syndrome. *Pediatric Neurology*, 37;5:338-344.
- 18.- Weese-Mayer D, Lieske S, Boothby C, et al. Autonomic Nervous System Dysregulation: Breathing and Heart Rate perturbation during wakefulness in young girls with Rett Syndrome. *Pediatric Research*, 2006, 60,(4),443-449.
19. B Caruana-Montaldo, K Gleeson, C Zwillich. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000; 117:205-225.
20. M. Goyal, M Riordan, M wisnitzer. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett Syndrome. *J Child Neurol* 2004; 19:588-591.
21. O Julu PO, Kerr A.M., Apartopoulos F, et al. Characterisation of breathing and a associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. *Arch Dis Child* 2001;85:29-37.
22. T Saaresranta, O Polo. Hormones and Breathing. *CHEST* 2002; 122:2165-2182.
23. Folli F, Ghidella A, Bonfanti L, et al. The early intracellular signaling pathway for the insulin/insulin like growth factor receptor family in the mammalian central nervous system. *Mol Neurobiol* 1996; 13:155-183
24. Katz D.M., Orgier M. Breathing dysfunction in Rett syndrome: Understanding epigenetic regulation of the respiratory network *Respir Physiol Neurobiol*. 2008 December 10; 164(1-2): 55–63
- 25.- Cooper R, Kerr A, Amos P. Rett Syndrome: Critical examination of clinical features, serial EEG and video-monitoring in understanding and management. *European Journal of Paediatric Neurology* 1998;2:127-135.
- 26.- The Cochrane collaboration. Manual de revisores Cochrane. 4.1.6. Enero 2003.
- 27.- Manterola C, Zavando D. Cómo interpretar los “Niveles de Evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. *Rev. Chilena de Cirugía*. Vol 61 - Nº 6, Diciembre 2009; págs. 582-595.