

Recomendaciones para la anestesia de pacientes con **Síndrome de Williams**

Nombre de la enfermedad: Síndrome de Williams

CIE 10: Q93.8

Sinónimos: Síndrome de Williams-Beuren

Resumen de la enfermedad: El síndrome de Williams (SW) es el resultado de una microdelección de genes contiguos en el cromosoma 7q11.23 [1]. Esta parte del genoma incluye varios genes [2] como ELN (ELastiN), que codifica la proteína estructural de los tejidos elastina [3] y Gtf2i (factor de transcripción general II-I), responsable de codificar una fosfoproteína multifuncional implicada en la transcripción y la transducción de señales [4]. Secundario a la microdelección, se origina un trastorno multisistémico que involucra el tejido conectivo y los sistemas nervioso central y cardiovascular [5]. La incidencia de formas típicas es de 1/20.000 personas [6]. Clínicamente muestra la asociación estenosis aórtica supraválvular y/o estenosis de las ramas de las arterias pulmonares, retraso psicomotor y dismorfia facial [7,8]. También se ha descrito la presencia de hipercalcemia neonatal [9]. La dismorfia facial se caracteriza por un síndrome de facies élfica: patrón estrellado del iris [10], frente ancha, protrusión periorbitaria, mejillas altas y redondeadas, mentón puntiagudo, puente nasal, nariz hacia arriba, surco nasolabial largo y labio inferior ancho y evertido [11]. La alteración orofacial más frecuente es la maloclusión (94%) [12]. Además del retraso psicomotor, estos pacientes tienen un perfil de CI (Coeficiente Intelectual) discordante a favor de la prueba verbal [13]; son hipersociales y tienen una ansiedad importante [14,15]. También tienen habilidades musicales [16,17]. Las anomalías cardiovasculares son frecuentes en el SW [18], la mayoría son estenosis arteriales. Entre el 45 y el 75% de los pacientes con SW presentan estenosis aórtica supraválvular y/o estenosis de las arterias pulmonares. El 80% de los pacientes con SW asocian anomalías cardíacas (alteraciones de las válvulas aórtica, mitral y/o tricúspide, hipertrofia ventricular) así como enfermedad coronaria [19]. En un 20% de los casos presenta arteriopatía sistémica a otros niveles, preferentemente en la aorta torácica (que puede estar asociada a estenosis de la arteria renal), pero también en cuello, extremidades, aorta abdominal... La mayoría de las alteraciones cardiovasculares se detectan en el primer año de vida [11]. También se puede asociar disfunción endocrina [20,21], enfisema pulmonar [2], manifestaciones oculares [22,23] o epilepsia [24].

Medicina en elaboración



Quizás haya nuevos conocimientos

Cada paciente es único

Quizá el diagnóstico sea erróneo



Puede encontrar más información sobre la enfermedad, centros de referencia y asociaciones de pacientes en Orphanet: www.orpha.net

Cirugía típica

La mayoría de los procedimientos quirúrgicos en pacientes con SW se llevan a cabo durante la infancia [18]. Los avances recientes en el campo médico y quirúrgico han mejorado la esperanza de vida y, por lo tanto, los pacientes adultos y pediátricos con SW pueden requerir procedimientos quirúrgicos. Las intervenciones más comunes incluyen:

- Avulsión dentaria: la hipoplasia maxilar aumenta la prevalencia de caries [25],
- Cirugía de escoliosis [26,27],
- Cirugía de estrabismo [22],
- RM.

Tipo de anestesia

Se pueden realizar tanto sedación como anestesia general; si bien, es necesario priorizar la sedación siempre que sea posible [28]. El riesgo de un evento cardíaco adverso durante la anestesia general es alto: 11% [29]. Dependiendo de la edad y la cirugía, la anestesia locorregional periférica parece una buena opción. La anestesia neuraxial se puede realizar dependiendo de una evaluación favorable del cardiólogo.

Procedimientos diagnósticos adicionales necesarios (preoperatorios)

Se recomienda evaluación cardiológica en el mes previo al procedimiento [28,30]. Esta evaluación debe incluir [18]:

1. Examen físico con presión arterial en ambos brazos y piernas: en la ecocardiografía puede no visualizarse una estenosis, pero pulsos y presión arterial disminuidos en extremidades inferiores orientan al diagnóstico [31].
2. ECG: Debe descartarse la presencia de arritmias y/o prolongación del QTc [32,33], antecedentes de isquemia [19]. Si es preciso, se recomienda consultar con un cardiólogo.
3. Ecocardiografía: Debe buscar anomalías cardíacas [19].
4. Descartar disfunción tiroidea [20,34] y diabetes [21]. Debido a la tendencia que presentan estos pacientes durante la primera infancia a desarrollar hipercalcemia, deben determinarse niveles de calcio séricos.

Preparación específica para tratamiento de la vía aérea

En la literatura, las anomalías faciales del SW [12,28] no se han asociado con intubación o ventilación difíciles.

Preparación específica para transfusión o administración de productos sanguíneos

No se requiere preparación específica para la administración de hemoderivados.

Preparación específica para anticoagulación

No se requiere preparación específica en relación con la anticoagulación.

Precauciones especiales para la colocación, transporte o movilización

No se requieren precauciones específicas para el posicionamiento, transporte o movilización.

Probable interacción entre los agentes anestésicos y medicación crónica que toma el paciente

No se debe interrumpir el tratamiento con betabloqueantes ni el tratamiento antiepiléptico.

Se debe suspender el tratamiento con IECAs.

Procedimientos anestésicos

La anestesia para pacientes con SW debe realizarse en un centro donde estén disponibles cardiólogos e intensivistas y una unidad de cuidados intensivos cardíacos (pediátricos). El riesgo de eventos cardíacos adversos durante la anestesia general es alto: 11% [29], si bien, este riesgo puede reducirse si se conoce el diagnóstico antes de la cirugía [35,36]. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos que presentan estenosis aórtica supraválvular.

Ya se ha publicado información sobre recomendaciones preoperatorias en pacientes con SW [28]: ingreso hospitalario la noche anterior al procedimiento, limitar el ayuno con ingesta de líquidos hasta dos horas antes del procedimiento o iniciar fluidoterapia intravenosa de mantenimiento, especialmente en pacientes menores de cinco años. Se recomienda programar el caso el primero del parte quirúrgico, limitando así el tiempo de ayuno.

La ansiedad [15] es una característica específica del SW y puede ir acompañada de taquicardia. Deben utilizarse técnicas farmacológicas y no farmacológicas para reducir la ansiedad. Se recomienda premedicación para disminuir la ansiedad. Si no es posible, se aconseja la presencia de un familiar o tutor hasta la pérdida de conciencia. Debe prestarse especial atención al ruido, ya que estos pacientes son extremadamente sensibles a él [17]. El quirófano debe estar en silencio durante la inducción de la anestesia [28].

Se prefiere inducción intravenosa sobre inhalatoria con sevoflurano [28,29]. Valorar anestesia tópica previa a la colocación de catéteres venosos antes de la anestesia. Debe evitarse el propofol [28] debido a sus efectos hemodinámicos, que pueden ser catastróficos en pacientes con SW y estenosis aórtica supraválvular (hipotensión, isquemia coronaria,...). Una combinación de ketamina y midazolam parece ser una buena elección.

Algunos autores recomiendan evitar la succinilcolina debido al riesgo teórico de una respuesta hiperpotasémica [34]; sin embargo, no ha sido publicado ningún caso. La titulación del bloqueo neuromuscular se logra con la monitorización intraoperatoria del tren de cuatro.

Es importante mencionar el síndrome de Kounis [37] que puede ocurrir en estos pacientes y conducir a la muerte súbita. Las lesiones coronarias en el SW pueden ser responsables de la aparición de muerte súbita por parada cardíaca durante la anestesia [38-40].

Monitorización especial o adicional

Se recomienda la monitorización del segmento ST electrocardiográfico con cinco derivaciones [28].

La medición de la presión arterial en las cuatro extremidades debe realizarse antes y después del procedimiento anestésico, buscando una estenosis no diagnosticada [28].

Objetivos hemodinámicos: mantener ritmo sinusal con frecuencia cardíaca adecuada a la edad del paciente, asegurar una precarga adecuada evitando cambios rápidos de volemia y tratar la hipotensión de forma agresiva [41]. Valorar la necesidad de medición de presión arterial invasiva en función de la situación cardíaca del paciente y del tipo de procedimiento quirúrgico. El objetivo de presión arterial es el mismo que para el paciente sin SW.

La monitorización cardiovascular durante la intervención dependerá del tipo de procedimiento quirúrgico. Se recomienda ecocardiografía transesofágica en cirugía cardíaca. La espectroscopia cercana al infrarrojo puede ser útil para estimar la oxigenación tisular cerebral y de áreas somáticas tanto para procedimientos cardíacos como no cardíacos.

Se recomienda monitorizar la profundidad anestésica con una herramienta específica (índice bispectral, entropía, matriz de densidad espectral,...) para conseguir un adecuado nivel anestésico y prevenir los efectos vasculares de los anestésicos.

Debido al riesgo de hipercalcemia en la primera infancia se recomienda vigilar los niveles de calcio sérico.

Posibles complicaciones

Los pacientes con SW presentan riesgo aumentado de isquemia miocárdica [28], arritmias [32] y parada cardíaca [29].

Cuidados postoperatorios

El paciente con SW debe permanecer ingresado en la unidad de recuperación postanestésica con monitorización continua hasta la recuperación de funciones cognitiva y cardiovascular similares a su situación basal. Se debe permitir la presencia de un familiar o tutor.

En cirugía mayor y/o complicada, el cuidado postoperatorio debe realizarse en la unidad de cuidados intensivos.

Información sobre situaciones de emergencia/diagnóstico diferencial a causa de la enfermedad (como herramienta para distinguir entre un efecto adverso del procedimiento anestésico y una manifestación propia de la enfermedad)

Las situaciones similares a emergencias desencadenadas por la enfermedad no son comunes en el SW.

Anestesia ambulatoria

No se recomienda la anestesia ambulatoria.

Anestesia obstétrica

No se han encontrado datos en la literatura.

Referencias bibliográficas y enlaces de internet

1. Adams GN, Schmaier AH. The Williams-Beuren Syndrome—a window into genetic variants leading to the development of cardiovascular disease. *PLoS Genet* 2012;8. e1002479
2. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010;362, 239–252
3. Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest* 2008;118,1606–1615
4. Grueneberg DA, et al. A multifunctional DNA-binding protein that promotes the formation of serum response factor/homeodomain complexes: identity to TFIID. *Genes Dev* 1997;11, 2482–2493
5. Collins RT. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2018;30,609–615
6. Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988;113,318–326
7. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961;24, 1311–1318
8. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962;26,1235–1240
9. Gupta V, Pandita A, Panghal A, Kallem VR. Williams syndrome with severe hypercalcaemia. *BMJ Case Rep* 2018; 2018
10. Holmström G, Almond G, Temple K, Taylor D, Baraitser M. The iris in Williams syndrome. *Arch Dis Child* 1990;65,987–989
11. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2001;107,1192–1204
12. Ferreira SBP, et al. Oral findings in Williams-Beuren syndrome. *Med. Oral Patol. Oral Cirugia Bucal* 2018;23, e1–e6
13. Martens MA., Wilson SJ, Reutens DC. Research Review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49, 576–608
14. Barak B, et al. Neuronal deletion of *Gtf2i*, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug. *Nat Neurosci* 2019;22, 700–708
15. Glod M, Riby DM, Rodgers J. Short report: Relationships between sensory processing, repetitive behaviors, anxiety, and intolerance of uncertainty in autism spectrum disorder and Williams syndrome. *Autism Res Off J. Int So. Autism Res* 2019;12,759–765
16. Martens MA., Reutens DC, Wilson SJ. Auditory cortical volumes and musical ability in Williams syndrome. *Neuropsychologia* 2010;48,2602–2609
17. Ng R, Lai P, Levitin DJ, Bellugi U. Musicality Correlates With Sociability and Emotionality in Williams Syndrome. *J Ment Health Res Intellect Disabil* 2013;6, 268–279
18. Collins RT. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation* 2013;127,2125–2134
19. Collins RT, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105,874–878
20. Cambiaso P, et al. Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams syndrome. *J Pediatr* 2007;150,62–65
21. Stagi S, et al. Williams-Beuren syndrome is a genetic disorder associated with impaired glucose tolerance and diabetes in childhood and adolescence: new insights from a longitudinal study. *Horm Res Paediatr* 2014;82, 8–43

22. Weber SLP, Souza RB, Ribeiro LG, Tavares MF, Goldchmit M. Williams syndrome: ophthalmological examination and review of systemic manifestations. *J Pediatr. Ophthalmol Strabismus* 2014;51,209–213
23. Todorova MG, Grieshaber MC, Cámara RJA., Miny P, Palmowski-Wolfe AM. Anterior segment dysgenesis associated with Williams-Beuren syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Ophthalmol* 2014;14, 70
24. Nicita F, et al. Epilepsy is a possible feature in Williams-Beuren syndrome patients harboring typical deletions of the 7q11.23 critical region. *Am J Med Genet A* 2016;170A,148–155
25. Axelsson S, Bjørnland T, Kjaer I, Heiberg A, Storhaug K. Dental characteristics in Williams syndrome: a clinical and radiographic evaluation. *Acta Odontol Scand* 2003;61,129–136
26. Metcalfe K. Williams syndrome: an update on clinical and molecular aspects. *Arch Dis Child* 1999;81,198–200
27. Damasceno ML, Cristante AF, Marcon RM, Barros Filho TE. Prevalence of scoliosis in Williams-Beuren syndrome patients treated at a regional reference center. *Clin Sao Paulo Braz* 2014;69, 452–456
28. Collins li RT, Collins MG, Schmitz ML, Hamrick JT. Peri-procedural risk stratification and management of patients with Williams syndrome. *Congenit Heart Dis* 2017;12,133–142
29. Olsen M, Fahy CJ, Costi DA, Kelly AJ, Burgoyne LL. Anaesthesia-related haemodynamic complications in Williams syndrome patients: a review of one institution's experience. *Anaesth Intensive Care* 2014;42,619–624
30. Matisoff AJ, Olivieri L, Schwartz JM, Deutsch N. Risk assessment and anesthetic management of patients with Williams syndrome: a comprehensive review. *Paediatr Anaesth* 2015;25,1207–1215
31. Collins RT, Kaplan P, Rome JJ. Stenosis of the thoracic aorta in Williams syndrome. *Pediatr Cardiol* 2010;31,829–833
32. Collins RT, Aziz PF, Swearingen CJ, Kaplan PB. Relation of ventricular ectopic complexes to QTc interval on ambulatory electrocardiograms in Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2012;109, 1671–1676
33. Collins RT, Aziz PF, Gleason MM, Kaplan PB, Shah MJ. Abnormalities of cardiac repolarization in Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106,1029–1033
34. Medley J, Russo P, Tobias JD. Perioperative care of the patient with Williams syndrome. *Paediatr Anaesth* 2005;15,243–247
35. Dunlap JD, Green MC, Shah AM, Kibby BT, Billmire DF. Cardiac arrest after induction of anesthesia in a 2-month-old infant with undiagnosed Williams syndrome. *Ann Card Anaesth* 2019;22, 210–212
36. Brown ML, Nasr VG, Toohey R, DiNardo JA. Williams Syndrome and Anesthesia for Non-cardiac Surgery: High Risk Can Be Mitigated with Appropriate Planning. *Pediatr Cardiol* 2018;39,1123–1128
37. Kounis NG, Tsigkas G, Almpanis G, Mazarakis A, Kounis GN. Kounis syndrome – the killer for Williams syndrome? *Ann Card Anaesth* 2010;13, 265–266
38. Suárez-Mier MP, Morentin B. Supravalvular aortic stenosis, Williams syndrome and sudden death. A case report. *Forensic Sci Int* 1999;106,45–53
39. Bird LM, et al. Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J Pediatr* 1996;129, 926–931
40. Conway EE, Noonan J, Marion RW, Steeg CN. Myocardial infarction leading to sudden death in the Williams syndrome: report of three cases. *J Pediatr* 1990;117, 593–595
41. Burch TM, McGowan FX, Kussman BD, Powell AJ, DiNardo JA. Congenital supravalvular aortic stenosis and sudden death associated with anesthesia: what's the mystery? *Anesth Analg* 2008;107,1848–1854.

Fecha de la última modificación: **Febrero 2020**

Estas recomendaciones han sido preparadas por:

Autor

Sébastien Ponnard, anaesthesiologist, Elsan, Polyclinique de Limoges, Limoges, France
sponnard@gmail.com

Declaración de conflicto de intereses. El autor declara que no tiene intereses económicos ni competitivos que declarar. Esta recomendación no ha recibido financiación.

Estas recomendaciones han sido revisadas por:

Revisores

Viviane Nasr, Anaesthesiologist, Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Erika A. Furusawa, Pediatric Nephrology Unit, Institute of Children, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brasil

Declaración. Los revisores no tienen conflicto de intereses económico o competitivo que declarar.

La recomendación ha sido traducida al español por:

Traductor:

Cristina del Rio Peña, Anestesióloga Pediátrica, Hospital 12 de Octubre, Madrid. Miembro del Grupo de Trabajo "Enfermedades Raras y Anestesia" de la Sección Pediátrica de la SEDAR
cristina.rio@salud.madrid.org

Declaración de conflicto de intereses. La traductora no tiene conflicto de intereses económicos o competitivos que declarar.
