

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

Nombre de la enfermedad: Síndrome de Timothy

CIE 10: 145.8

Sinónimos: LQT8, síndrome de QT largo tipo 8, síndrome de QT largo-sindactilia.

Resumen de la enfermedad: El síndrome de Timothy es uno de los muchos síndromes caracterizados por la presencia de QT largo y se conoce como síndrome de QT largo tipo 8. Se trata de un trastorno genético poco común descrito por primera vez en 2004 por Timothy et al.

El síndrome está constituido por una gran variedad de alteraciones, que incluyen:

- arritmias cardíacas (prolongación del intervalo QT / QTc, bradicardia, bloqueo AV 2:1, alternancia de la onda T)
- defectos cardíacos congénitos (ductus arterioso permeable, foramen oval permeable, comunicación interventricular, tetralogía de Fallot, miocardiopatía hipertrófica obstructiva)
- sindactilia (que afecta de manera variable a los dedos índice, medio, anular y meñique)
- sindactilia cutánea bilateral del segundo y tercer dedo del pie

También se han descrito las siguientes anomalías asociadas:

- rasgos craneofaciales característicos
- inmunodeficiencia
- retraso en el neurodesarrollo
- tendencia a la hipoglucemia
- trastornos del espectro autista

Existen dos formas de síndrome de Timothy. El tipo 1 incluye todos los rasgos característicos. El tipo 2 causa una forma más grave de síndrome de QT largo (SQTL), pero no parece asociarse con sindactilia.

Todos los casos de síndrome de Timothy surgen de una mutación en el gen CACNA1C, ubicado en el brazo corto del cromosoma 12. Este gen codifica una proteína de un tipo específico de canal de calcio tipo L, el Cav1.2. Como consecuencia de la mutación, se produce una disminución de la inactivación de los canales de calcio durante la fase de meseta del potencial de acción cardíaco. Como resultado, los canales de calcio nunca llegan a cerrarse adecuadamente, lo que origina una entrada excesiva de calcio en la célula. Esto conduce, a su vez, a la prolongación de la fase de meseta del potencial de acción y, por tanto, a la prolongación del intervalo QT/QTc. Clínicamente, esta anomalía se traduce en un mayor

riesgo de taquiarritmia ventricular espontánea, especialmente del tipo Torsade de Pointes (TdP), así como de muerte súbita.

Un estudio reciente identificó cinco variantes en el gen CACNA1C asociadas con el síndrome de QT largo. Sin embargo, no todas se asociaron con las manifestaciones fenotípicas del síndrome de Timothy. El síndrome de Timothy se hereda de manera autosómica dominante, si bien la mayoría de los casos son resultados de mutaciones espontáneas y no de herencia parental directa.

La taquiarritmia es la principal causa de muerte, seguida de la infección y complicaciones de la hipoglucemia refractaria. La esperanza de vida de los pacientes con síndrome de Timothy es de 2,5 años. Sin embargo, dado que algunos pacientes pueden vivir mucho más tiempo, es posible que los anestesiólogos se enfrenten al manejo anestésico de pacientes con síndrome de Timothy de edades variables.

Hallazgos en el ECG:

Los pacientes con síndrome de Timothy pueden mostrar una variedad de cambios en el ECG, tal y como se mencionó anteriormente. Dado que el intervalo QT varía con la frecuencia cardíaca, el QTc se calcula utilizando la ecuación de Bazett:

$$QTc = QT/\sqrt{RR}$$

El intervalo QT se mide generalmente en la derivación II, ya que en esta derivación el extremo distal de la onda T suele estar bien delimitado y el intervalo QT en sí tiene una buena correlación con la máxima medida del QT en el ECG completo de 12 derivaciones.

La alternancia de la onda T es una característica patognomónica del SQTL, y consiste en variación en la amplitud de la onda T de latido a latido. La presencia de este signo tiene una alta especificidad aunque la sensibilidad es muy baja.

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

Cirugía cardíaca correctora, inserción de marcapasos o desfibrilador automático implantable o cirugía plástica para reparación de la sindactilia.

Tipo de anestesia

Se ha descrito el uso tanto de anestésicos volátiles como de todos los anestésicos intravenosos, sin haberse establecido ninguna preferencia o recomendación específica a este respecto.

No se recomienda el uso de ketamina.

Se ha descrito la aplicación de anestesia regional de todos los tipos.

Durante la cirugía, se debe evitar la utilización de todos aquellos fármacos que se hayan asociado a una potencial prolongación del QTc e inducción de TdP. Los muchos los fármacos que pueden tener este impacto sobre el QTc, por lo que se debe consultar con regularidad alguna fuente de información que proporcione una lista actualizada, como por ejemplo: www.qtdrugs.org.

Procedimientos diagnósticos adicionales necesarios (preoperatorios)

La planificación preoperatoria es de suma importancia y debe ser realizada por un equipo multidisciplinar compuesto por el cirujano pediátrico, el anestesiólogo y el cardiólogo pediátrico responsables del paciente.

Como parte de la evaluación preoperatoria se debe realizar un ECG. Si bien es esencial el cálculo de la frecuencia cardíaca en reposo, el cálculo del intervalo QTc y la identificación de otras posibles anomalías eléctricas, no existen recomendaciones publicadas sobre los puntos de corte específicos que pudieran contraindicar la cirugía. Se puede considerar la posibilidad de monitorización ambulatoria del ECG para detectar la presencia de episodios arrítmicos paroxísticos, así su como su frecuencia y duración.

Todo marcapasos o desfibrilador interno implantable debe ser revisado antes de la cirugía, y debe tenerse presente el efecto del bisturí eléctrico sobre el dispositivo.

Se debe realizar una ecocardiografía para identificar posibles cardiopatías estructurales congénitas no diagnosticadas previamente y evaluar la función cardíaca.

Se deben medir, y corregir si procede, los niveles de electrolitos séricos, especialmente potasio, magnesio y calcio. Los niveles bajos de estos electrolitos predisponen a un retraso en la despolarización ventricular y, por tanto, a una prolongación del intervalo QT.

Los pacientes con SQTl confirmado requieren tratamiento preoperatorio; La intervención farmacológica más habitual es la administración de fármacos betabloqueantes. Los betabloqueantes preservan la estabilidad del intervalo QT y suprimen la estimulación simpática cardíaca. Los betabloqueantes deben mantenerse hasta el mismo día de la cirugía. Actualmente se desconoce la utilidad y la eficacia de la administración terapéutica de betabloqueantes ante una crisis arrítmica aguda durante la cirugía.

De la misma manera que con cualquier otro paciente que vaya a ser sometido a una anestesia, se debe realizar una anamnesis respiratoria exhaustiva. Además de valorar las posibles secuelas respiratorias de patología cardíaca, se deben buscar signos de infección intercurrente, ya que esta podría influir en el curso preoperatorio.

Preparación específica para tratamiento de la vía aérea

No se ha comunicado ninguna. Manejo estándar.

Preparación específica para transfusión o administración de productos sanguíneos

No existen recomendaciones específicas sobre la transfusión o administración de productos sanguíneos. Debe prestarse especial atención para garantizar un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos en el contexto de comorbilidad cardíaca congénita.

Preparación específica para anticoagulación

No existe indicación de anticoagulación por el síndrome en sí, y no se han descrito coagulopatías asociadas.

Sin embargo, puede haber indicaciones específicas de anticoagulación en relación a las posibles cardiopatías congénitas asociadas y los procedimientos quirúrgicos para corrección de las mismas.

Precauciones especiales para la colocación, transporte o movilización

No existen recomendaciones sobre precauciones específicas para la movilización y posicionamiento de pacientes con síndrome de Timothy.

En el caso del Síndrome de Timothy, el transporte del paciente anestesiado debe realizarse con las mismas precauciones que con cualquier paciente otro anestesiado, incluyendo monitorización invasiva continua y garantizando el acceso fácil y rápido a los fármacos y material de reanimación de emergencia. Se debe prestar especial atención para asegurar un mantenimiento de una profundidad anestésica adecuada, un manejo cuidadoso y un control estrecho de la temperatura ambiental.

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

Es frecuente la bradicardia secundaria a la administración de fármacos betabloqueantes. Por el contrario, los fármacos cronotrópicos pueden prolongar el QTc y, por lo tanto, deben usarse con precaución.

Procedimientos anestésicos

Las precauciones deben iniciarse durante el período preoperatorio inmediato y deben focalizarse en minimizar el estrés asociado a la cirugía. El paciente debe permanecer en un ambiente cálido, tranquilo y con todas las facilidades necesarias. Se recomienda la aplicación tópica de cremas con anestésico local en los potenciales sitios de venopunción. También se ha aconsejado la sedación de los pacientes antes de la venopunción y la canulación venosa, ya que se ha documentado que éstos pueden inducir la aparición de arritmias.

La sedación y analgesia adecuadas reducen la liberación de catecolaminas. El midazolam se considera un fármaco adecuado para la sedación ya que carece de efecto sobre el QTc en adultos sanos. El midazolam reduce la actividad simpática en pacientes que no están sometidos a estímulos, sin embargo, no atenúa la respuesta hemodinámica a la intubación oral o nasal. El fentanilo y la morfina son analgésicos de uso común y, aunque los efectos del fentanilo sobre el QTc son contradictorios, tanto el fentanilo como la morfina han sido utilizados sin efectos adversos en pacientes con SQTl congénito.

Algunas publicaciones en la literatura abogan por la administración profiláctica de sulfato de magnesio, incluso en presencia de niveles sanguíneos normales de magnesio.

Durante la ventilación con presión positiva se deben evitar las presiones intratorácicas elevadas y sostenidas. Esto simularía una maniobra de valsalva, con lo que se puede producir un alargamiento del intervalo QT en aquellos pacientes que no estén completamente betabloqueados.

Se ha descrito la realización de bloqueo neuroaxial y locorreional, los cuales proporcionan una analgesia y bloqueo simpático excelentes cuando son exitosos. No obstante, en caso de fallo del bloqueo, es necesaria la administración de analgesia adicional. Habitualmente es más recomendable la administración de anestesia intradural, que conlleva una instauración gradual bloqueo simpático, frente a la anestesia intradural de dosis única, debido al menor riesgo de hipotensión con necesidad de vasopresores. Debido a la corta edad de los pacientes, los catéteres epidurales suelen insertarse tras la inducción de la anestesia general.

Fármacos para la inducción anestésica

Para la inducción anestésica pueden utilizarse tanto anestésicos halogenados volátiles como agentes intravenosos. Es conocido que muchos de los fármacos anestésicos prolongan el QTc; sin embargo, todos los agentes anestésicos han sido utilizados con éxito. A pesar de que la información disponible sobre los agentes halogenados es controvertida, el halotano, el enflurano, el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano prolongan el QTc. Para el mantenimiento de la anestesia, el propofol en perfusión constituye una buena alternativa a los gases anestésicos inhalados, y se trata de un fármaco con el que la mayoría de los anestesiólogos se encuentran muy familiarizados.

La ketamina debe evitarse en los pacientes con SQTl, ya que sus propiedades simpaticomiméticas pueden precipitar la aparición de TdP.

Bloqueantes neuromusculares

Es conocido que la succinilcolina prolonga el QTc. El rocuronio, el vecuronio, el atracurio y el cisatracurio no prolongan el intervalo QTc y su uso se considera seguro en pacientes con síndrome de Timothy.

Analgesia intraoperatoria

Los casos que describen el uso de remifentanilo en perfusión sugieren que se trata de un agente simpaticolítico excelente tanto para la inducción anestésica como para el intraoperatorio.

Vasopresores y cronotrópicos

El uso de vasopresores para el manejo de la hipotensión debe ir precedido de un análisis exhaustivo del balance riesgo/beneficio. Es conocido que la epinefrina, la norepinefrina, la efedrina y la fenilefrina prolongan el QTc: sin embargo, existen publicaciones de casos con uso exitoso de los mismos. Los autores recomiendan la optimización del balance hídrico junto con el uso de metaraminol, ya que éste no se ha asociado a prolongación del QTc.

La atropina y el glicopirrolato se consideran seguros.

Antieméticos

El droperidol, la domperidona y los antagonistas de 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón) prolongan el QTc y deben evitarse. La metoclopramida no está contraindicada. Sin embargo, la dexametasona se considera la opción más segura y efectiva.

Monitorización especial o adicional

La necesidad un monitorización invasiva en estos pacientes está determinada por el tipo de cirugía que se les realice. En todo paciente sometido a anestesia general se debe aplicar de manera rutinaria monitorización continua de ECG, monitorización no invasiva de la presión arterial a intervalos regulares, pulsioximetría y capnografía durante la inducción, mantenimiento y emergencia.

El umbral de los anestesiólogos para la monitorización invasiva, especialmente para la cateterización arterial, debe ser bajo, teniendo el riesgo de taquiarritmia con inestabilidad cardíaca asociada. El acceso arterial también permitiría un control regular de la glucemia y los niveles de electrolitos en sangre. El balance hídrico y la volemia deben controlarse cuidadosamente, ya que la hipovolemia es mal tolerada en los pacientes con tratamiento betabloqueante.

Posibles complicaciones

El anestesiólogo debe estar preparado para el manejo de arritmias malignas, en particular la TdP, siendo consciente de que el tratamiento de las mismas a día de hoy sigue siendo empírico y carece de una evidencia sólida. Deben corregirse también las alteraciones electrolíticas, sobre todo la hipopotasemia.

El fármaco de elección, tanto para la prevención como para el tratamiento de la TdP, es el magnesio, con un bolo inicial de 30 mg/kg durante 2-3 minutos, seguido de una infusión de 2-4 mg/kg/h. En caso de TdP refractaria, se puede administrar un bolo adicional pasados 15 minutos del bolo inicial. Es importante controlar estrechamente los niveles de magnesio en plasma para evitar la toxicidad. Respecto al mecanismo de acción, el magnesio actúa como un bloqueante de los canales de calcio y también promueve la estabilidad de la membrana mediante la activación de la bomba sodio-potasio ATPasa.

También se recomienda la administración de lidocaína intravenosa a una dosis de 1-2 mg/kg, sea antes o simultáneamente a la administración de magnesio. La lidocaína puede prevenir la degeneración de la arritmia.

Si el magnesio resulta ineficaz, puede ser necesaria la sobreestimulación cardiaca a través de un marcapasos temporal. En un caso, se ha descrito que los bloqueantes de los canales de calcio y la ranolazina podrían ser eficaces.

La consecuencia más grave de TdP es la progresión a fibrilación ventricular. Así, el anestesiólogo debe estar familiarizado con los algoritmos de soporte vital avanzado pediátrico y debe estar preparado para la necesidad de desfibrilación asincrónica o realización de compresiones torácicas.

Cuidados postoperatorios

En el postoperatorio, se recomienda la monitorización continua del ECG en un entorno de vigilancia intensiva. El paciente debe permanecer en un ambiente silencioso, tranquilo y agradable para minimizar la estimulación simpática. Se recomienda que estos pacientes sean atendidos por el personal senior. Debe asegurarse un fácil acceso a los medicamentos y material de reanimación. La monitorización del ECG habitualmente suele ser necesaria durante las primeras 24 horas después de la cirugía.

Es esencial una rápida detección y tratamiento del dolor las náuseas y los vómitos postoperatorios, reduciendo así la estimulación simpática asociada a los mismos.

Los niveles de glucemia también deben ser controlados estrechamente, ya que la hipoglucemia es común y mal tolerada.

La hipotermia prolonga el QTc, por lo que debe controlarse con regularidad la temperatura central y mantenerse la normotermia. La hipotermia puede aumentar el riesgo de infección postoperatoria.

A más largo plazo, los pacientes pueden llegar a necesitar un manejo más extenso que incluya una estrategia de ventilación mecánica, en caso de no ser extubados inmediatamente tras su llegada, junto con fisioterapia para reducir el riesgo de neumonía.

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)

No se ha descrito ninguna.

Anestesia ambulatoria

No se han publicado casos de anestesia en régimen ambulatorio, probablemente debido a las características del síndrome y el tipo de procedimientos quirúrgicos a los que suelen someterse estos pacientes. Sin embargo, no deben ignorarse las ventajas de la movilización postoperatoria temprana de los pacientes.

Anestesia obstétrica

Actualmente no existen informes de casos ni descripciones del manejo anestésico en obstetricia para pacientes con síndrome de Timothy. Esto es probablemente debido a la alta tasa de mortalidad infantil a causa de la comorbilidades cardíaca. Sin embargo, existen múltiples informes de casos de anestesia obstétrica en pacientes con SQTL congénito.

Referencias bibliográficas y enlaces de internet

1. Splawski I, Timothy KW, Sharp LM, et al. Ca(V)_{1.2} calcium channel dysfunction causes a multi-system disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004;119:19-31
2. Fazio G, Vernuccio F, Grutta G, Re GL. Drugs to be avoided in patients with long QT syndrome: Focus on the anaesthesiological management. *World J Cardiol.* 2013;5(4):87-93
3. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int* 2006;48(2):112-7
4. An HS, Choi EY, Kwon BS, et al. Sudden cardiac arrest during anesthesia in a 30-month-old boy with syndactyly: a case of genetically proven Timothy syndrome. *J Korean Med Sci.* 2013;28:788- 791
5. Yates D, Yates A, Collyer T. A life-threatening complication of the arterial tourniquet in Timothy syndrome. *Paed Anaes* 2007;17:492-495
6. Nathan AT, Antzelevitch C, Montenegro LM, Vetter VL Case scenario: anesthesia-related cardiac arrest in a child with Timothy syndrome. *Anesthesiol* 2012;117:1117-26
7. Nathan AT, Berkowitz DH, Montenegro LM, et al. Implications of anesthesia in children with long QT syndrome. *Anesth Analg* 2011;112(5):1163-1168
8. Curry TB, Gaver R, White R. Acquired Long QT syndrome and elective anaesthesia in children. *Pediatr Anesth* 2006;16(4):471-478
9. Kies SJ, Pabelick CM, Hurley HA, et al. Anesthesia for Patients with Congenital Long QT Syndrome. *Anesthesiol* 2005;102:204-10
10. Shan DP et al *Pacing Clin Electrophysiol* 2012
11. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, et al. The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:364
12. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, Bischiniotis TS. The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1995;12:577-83
13. Al-Refai A, Gunka V, Douglas J. Spinal anesthesia for cesarean section in a parturient with long QT syndrome. *Can J Anaesth* 2004;51:993-6.
14. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;90:349-66
15. Staikou C, Chondrogiannis K, Mani M. Perioperative management of hereditary arrhythmogenic syndromes. *Br. J. Anaesth.* (2012) 108(5): 730-744
16. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth.* 2014;112:217-30.
17. Ganta R, Roberts C, Elwood R, Maddineni V. Epidural anesthesia for cesarean section in a patient with Romano-Ward syndrome. *Anesth Analg* 1995;81:425-6.
18. de Kam PJ, van Kuijk J, Smeets J, Thomsen T, Peeters P. Sugammadex is not associated with QT/QTc prolongation: methodology aspects of an intravenous moxifloxacin-controlled thorough QT study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012 Aug;50(8):595-604.

Fecha de la última modificación: **Julio 2016**

Estas recomendaciones han sido preparadas por:

Autores

James Francis, Anestesiólogo, York District Hospital, York, Reino Unido
jamesfrancis78@hotmail.com

David Yates, Anestesiólogo, York District Hospital, York, Reino Unido
drdavidyates@gmail.com

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declaran que no tienen intereses económicos ni competitivos que declarar. Esta recomendación no ha recibido financiación.

Estas recomendaciones han sido revisadas por:

Revisores

Chryssoula Staikou, Anestesiólogo, National and Kapodistrian University of Athens Athens, Grecia
c_staikou@yahoo.gr

Carlo Napolitano, Department of Molecular Cardiology, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italia
carlo.napolitano@fsm.it

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

La recomendación ha sido traducida al español por:

Traductor:

Gabriela Alcaraz García-Tejedor. Anestesióloga. Hospital infantil La Paz. Madrid. España. Miembro del Grupo de Trabajo "Enfermedades Raras y Anestesia" de la Sección Pediátrica de la SEDAR.
alcaraz_gab@yahoo.es

Declaración de Intereses. La traductora no tiene ningún conflicto de interés económico o competitivo que declarar.
