

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

Nombre de la enfermedad: Síndrome de Hurler

CIE 10: E76.0

Sinónimos: Mucopolisacaridosis (MPS) I-H, Déficit de Alfa-L-iduronidasa; Síndrome de Pfaundler-Hurler

Resumen de la enfermedad: El síndrome de Hurler es una enfermedad rara de almacenamiento lisosomal que pertenece al grupo de las mucopolisacaridosis Tipo I (MPS I) con una transmisión autosómica recesiva. Las MPS I se subdividen en tres fenotipos de severidad creciente: el síndrome de Scheie es el más leve, el síndrome de Hurler-Scheie (MPS I-HS) intermedio y el síndrome de Hurler (MPS I-H) el más severo. El defecto genético en la MPS I-H produce un déficit completo de la enzima alfa-L-iduronidasa. Esto conlleva una acumulación progresiva de glucosaminoglicanos que causa una disfunción multiorgánica. La prevalencia de MPS I-H se estima en 0,7-1,6/100.000.

Los pacientes que presentan la MPS I-H tienen una disfunción cognitiva progresiva y alteraciones somáticas. Las anomalías esqueléticas (inestabilidad de la columna cervical, pérdida de la movilidad articular, restricción de la movilidad, crecimiento lento o detenido en la infancia, talla baja, características faciales típicas con un cuello corto y rígido) que se ven en estos pacientes son referidas en conjunto como disostosis múltiple.

Otros signos y síntomas incluyen enfermedad cardíaca (cardiomiopatías, disfunción valvular), enfermedad pulmonar restrictiva, infecciones respiratorias frecuentes y recurrentes, diferentes tipos de hernias, hidrocefalia comunicante, hidrocefalia, compresión de la médula espinal, opacidad corneal, pérdida auditiva y todos los tipos de organomegalias. La vía aérea se obstruye en todos los niveles debido a la hipertrofia de los tejidos blandos con estrechamiento de las fosas nasales, hipertrofia adenoidea y amigdalares, macroglosia y estrechamiento laríngeo y de las estructuras faríngeas, estrechamiento subglótico y traqueobroncomalacia. Éstas producen con frecuencia apnea obstructiva del sueño (AOS) grave. También podría haber displasia odontoidea y rigidez de la articulación temporomandibular con disminución de la apertura bucal.

La expectativa de vida para los pacientes con MPS I-H no tratados es generalmente menor de 10 años. Aunque el trasplante de células madre hematopoyéticas se asocia con algunos riesgos, es la única opción terapéutica para preservar el desarrollo intelectual y también mejora la función cardíaca y respiratoria y los problemas de la obstrucción de la vía aérea. Éste debe ser realizado antes de los 2 años. Las anomalías esqueléticas no muestran mejoría.

La sustitución enzimática (iduronidasa) obtuvo en la UE autorización de comercialización como fármaco huérfano en 2003. Administrada en infusiones semanales, produce una mejoría de la función pulmonar y de la movilidad articular. De todos modos, las manifestaciones neuropsicológicas no son influidas por la terapia de sustitución enzimática.

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

- Hernias inguinal, umbilical y ventral.
- Adenoidectomía, amigdalectomía.
- Cirugía cardíaca.
- Liberación del túnel carpiano.
- Injerto corneal.
- Shunt VP.
- Fusión de raquis cervical.
- Liberación de contracturas en articulaciones mayores.
- Trasplante de médula ósea.
- Cateterismo cardíaco.

Tipo de anestesia

La indicación de la anestesia para cirugía o para pruebas diagnósticas tiene que ser evaluada exhaustivamente. La cirugía en los pacientes con MPS se asocia con una tasa de mortalidad a los 30 días ¡de más del 4,2%! Esta elevada mortalidad es principalmente debida a problemas respiratorios como la ventilación difícil con mascarilla, la intubación difícil y las alteraciones obstructivas y restrictivas de la ventilación que puede ser problemática en todas las fases de la anestesia. Tanto la anestesia general como la regional son posibles.

En los pacientes con MPS-I-H con AOS severa, la premedicación con benzodiazepinas o clonidina debería evitarse o utilizarse razonablemente.

No existen limitaciones específicas por la enfermedad respecto a los fármacos usados comúnmente en anestesia. Después de asegurar la vía aérea, básicamente todos los anestésicos, analgésicos y los relajantes musculares pueden utilizarse considerando las disfunciones orgánicas posibles o conocidas.

Los fármacos de acción corta como sevoflurano, propofol y remifentanilo son preferibles. Para los procedimientos cortos, midazolam o propofol en combinación con la ketamina ofrecen la opción de preservar la ventilación espontánea y el control de la vía aérea. En cualquier caso, se debe estar preparado para una obstrucción importante de la vía aérea.

La anestesia local o regional deberían ser utilizadas como adyuvantes para disminuir la depresión farmacológica cardíaca y respiratoria cuando sea posible. Los casos comunicados sobre el uso de la anestesia regional en la MPS I-H no obstante son infrecuentes. Se han comunicado casos de anestesia intradural y caudal con buen resultado así como analgesia epidural tanto exitosa como fallida. El posible mecanismo para su fallo podría ser el depósito de mucopolisacáridos en el espacio epidural o en la vaina de las fibras nerviosas que evitó el acceso directo de los anestésicos locales al nervio.

La realización de anestesia regional es frecuentemente dificultada por las características anatómicas alteradas. De todos modos, la ecografía debería ser utilizada como guía siempre que sea posible.

Procedimientos diagnósticos adicionales necesarios (preoperatorios)

Antes de proceder con la anestesia los sistemas cardiovascular, pulmonar, neurológico y músculoesquelético del paciente deben ser revisados sistemáticamente.

El estudio preoperatorio debe incluir:

- gasometría arterial, pruebas de coagulación, electrolitos séricos, bioquímica.
- radiografía de tórax y de columna cervical.
- estudios radiográficos del cuello en flexión y extensión para valorar la inestabilidad cervical.
- examen neurológico para detectar compresión medular espinal o hidrocefalia comunicante, si es necesario con TC o RM.
- evaluación cardíaca con ECG y ecocardiografía y, si es posible, un cateterismo cardíaco para valorar anomalías de la función cardíaca. Éstas incluyen cardiomiopatías, fibroelastosis endocárdica, insuficiencia valvular, estenosis difusa de las arterias coronarias y lesiones irregulares de la aorta.
- en algunos casos una evaluación de la vía aérea con el broncoscopio flexible con anestesia local y sedación podría ser útil.
- las pruebas de función pulmonar y la polisomnografía para evaluar la AOS debida al estrechamiento de los tejidos blandos en la nariz y la faringe, el depósito en las amígdalas y las vegetaciones, las anomalías en los cartílagos traqueales así como las anomalías óseas.

Preparación específica para tratamiento de la vía aérea

Los pacientes que padecen el síndrome de Hurler posiblemente presenten el mayor reto en la vía aérea de la anestesia pediátrica. Ha sido comunicada difícil manejo de la vía aérea en más del 54%, e intubación fallida en más del 23% de estos pacientes. La laringoscopia difícil con un Cormack- Lehane grado ≥ 3 se han descrito en 30-40%. Afortunadamente el trasplante de células madre hematopoyéticas en edades menores de 2 años reduce significativamente las complicaciones de la vía aérea reduciendo el depósito de glicosaminoglicanos en los tejidos de la vía aérea.

Debido a la típica dismorfia facial las mascarillas faciales estándar pediátricas pueden no acoplarse adecuadamente. En caso de dificultad de ventilación con una mascarilla facial debería utilizarse un tubo orofaríngeo y la ventilación con dos manos podría ser útil. El dispositivo de vía aérea más importante en la MPS-I-H es la mascarilla laríngea. Aunque la ventilación puede ser difícil con el uso de una mascarilla laríngea, la oxigenación casi siempre es posible.

Además del equipo estándar de intubación, lo siguiente debería estar disponible: diferentes tipos de mascarillas faciales y mascarillas laríngeas, broncoscopio flexible pediátrico, traqueoscopio rígido de intubación (Bonfils/Brambrink), videolaringoscopia.

La traqueostomía es el último recurso para asegurar la vía aérea. Por esta razón un cirujano ORL debería estar presente. En algunos casos el estudio preoperatorio puede revelar la necesidad de traqueostomía electiva para evitar los problemas asociados a una traqueotomía emergente. Es importante comentar que la traqueotomía puede ser extremadamente difícil y

que puede no necesariamente solucionar la obstrucción de la vía aérea si la estenosis traqueal se localiza distal a la traqueostomía.

Preparación específica para transfusión o administración de productos sanguíneos

No se conoce diátesis hemorrágica específica de la enfermedad en pacientes con síndrome de Hurler.

En los pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se recomienda precaución en la transfusión de componentes sanguíneos. La Asociación Médica Alemana recomienda el uso de sangre irradiada después del trasplante por lo menos seis meses o hasta la recuperación completa de la función inmunológica. Los pacientes que sufrieron enfermedad injerto contra huésped también deberían recibir sangre irradiada.

Preparación específica para anticoagulación

No existe evidencia que apoye la necesidad de anticoagulación. La profilaxis de trombosis debería cumplirse según el procedimiento quirúrgico de que se trate. Se recomienda precaución en los pacientes que requieren una inmovilización prolongada y/o una patología cardíaca que requiera anticoagulación.

Precauciones especiales para la colocación, transporte o movilización

La compresión de la médula espinal puede ocurrir debido a la estenosis del canal espinal en las regiones cervicocraneal y toracolumbar en pacientes con MPS I. Aunque es más típica de la MPS IV and VI, la inestabilidad atlantoaxoidea debido a la hipoplasia de odontoides ha sido descrita en el síndrome de Hurler y debe tenerse en cuenta.

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

No se conocen interacciones específicas. No hay datos de estudios que hayan tenido en cuenta las interacciones y la compatibilidad con otros medicamentos.

Procedimientos anestésicos

La anestesia para los pacientes que padecen MPS-I-H debería ser llevada a cabo por un equipo muy experimentado, y debería estar formado por dos anestesiólogos y al menos una enfermera de anestesia. Las anomalías anatómicas requieren de un plan exhaustivo que incluya el manejo de la vía aérea así como el manejo de las opciones si se desarrollan complicaciones y de un amplio apoyo y soporte.

En caso de una cirugía electiva, en el paciente joven debería evitarse que tuviera infecciones de la vía aérea. De acuerdo con esto, es conveniente diferir la intervención hasta un periodo

de menor afectación respiratoria. Farmacológicamente, se recomienda una completa atropinización preoperatoria para controlar las secreciones excesivas.

La inducción puede realizarse con anestesia inhalatoria o intravenosa.

Incluso en el caso de inducción inhalatoria, el acceso intravenoso tiene que establecerse antes de la inducción. Como la colocación de la línea intravenosa con frecuencia es difícil, debería estar disponible material para canulación intraósea.

Algunos anesthesiólogos prefieren una inducción inhalatoria con sevoflurano manteniendo ventilación espontánea y aplicación de PEEP porque proporciona un buen control de la vía aérea superior.

El propofol lento y dirigido por su efecto permite una inducción más suave y segura. El propofol 0,5 % es el agente de elección para la inducción, porque reduce el dolor de la inyección.

Los relajantes musculares deben utilizarse con precaución hasta que la vía aérea esté asegurada.

El rocuronio ofrece la ventaja de la reversión inmediata con sugammadex, lo cual puede ser ventajoso en las emergencias.

La mascarilla laríngea generalmente proporciona condiciones de ventilación suficiente en casi todos los casos mediante la colocación del dispositivo supraglótico. Si la ventilación es suficiente y si la LMA es apropiada para el tipo de cirugía que se realiza, este dispositivo debería ser el de elección. Además las mascarillas laríngeas pueden utilizarse como guía para la intubación con broncoscopio flexible, si es necesario un tubo endotraqueal.

Si la ventilación es posible sin dificultad, la intubación con fibrobroncoscopio puede ser realizada alternativamente con la ayuda de un "adaptador de Mainz" o "una mascarilla de intubación tipo Frei". Aunque el uso de la intubación con fibrobroncoscopio con el paciente despierto se recomienda para la intubación traqueal en los pacientes adultos con vía aérea difícil, en el caso de los niños con MPS-IH es casi imposible la cooperación necesaria.

Los pacientes con MPS tienen las estructuras mucosas friables y el sangrado podría impedir la visión por la fibra óptica. Debería evitarse trauma de las estructuras subglóticas por la intubación endotraqueal en una vía aérea ya estrecha, puesto que puede tener consecuencias deletéreas, eligiendo un tubo endotraqueal del tamaño apropiado, midiendo la presión de insuflación del manguito y minimizando los intentos de intubación.

La laringoscopia directa debería ser sumamente cuidadosa y la extensión del cuello debería evitarse debido a la inestabilidad atloaxoidea.

El uso de los videolaringoscopios con las palas adaptadas a la edad ofrece una buena opción para evitar una laringoscopia directa traumática y la extensión del cuello.

La educación y la extubación es otro punto crítico ya que puede ocurrir obstrucción de la vía aérea a muchos niveles en los pacientes con síndrome de Hurler. De todos modos, la extubación debería realizarse preferiblemente con el paciente despierto.

Monitorización especial o adicional

La monitorización adicional depende de la fase de la enfermedad. Las vías arterial y venosa

central deberían considerarse en los pacientes con compromiso cardiorespiratorio grave.

Posibles complicaciones

La obstrucción de la vía aérea en múltiples niveles y la dificultad resultante en el manejo de la vía aérea.

El colapso aéreo es común y se ha descrito el edema pulmonar por presión negativa.

Dificultad en la ventilación por la enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva.

Compromiso cardiocirculatorio debido a patologías preexistentes.

Compresión de la médula espinal cervical.

Cuidados postoperatorios

El grado de la monitorización postoperatoria depende del procedimiento quirúrgico y la condición preoperatoria del paciente. Los cuidados intensivos no son obligatorios pero deben estar disponibles incluso para cirugía menor en el caso de complicaciones cardiológicas o respiratorias.

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)

Se ha comunicado obstrucción completa de la vía aérea y urticaria con el uso de iaronidasa para terapia de sustitución enzimática, tres horas después de la infusión. Pareció ser de naturaleza alérgica y mediado por IgE. De todos modos la anestesia electiva no debería administrarse en los días de terapia de sustitución.

Anestesia ambulatoria

Los centros con experiencia manejan los pacientes con menos afectación como pacientes ambulatorios. No hay datos disponibles sobre las posibles complicaciones tras anestesia ambulatoria.

Anestesia obstétrica

La necesidad de una consistente mieloablación para la prevención del fracaso del injerto después de un trasplante alogénico de médula ósea con altas dosis de busulfán resulta frecuentemente en una afectación significativa de la fertilidad en las mujeres sometidas a dicho trasplante después del inicio de la pubertad. De todos modos, se conoce poco acerca de la toxicidad ovárica cuando el régimen es administrado antes del inicio de la pubertad, como es habitual en las pacientes que padecen MPS I-H. Hasta la fecha sólo hay tres casos

documentados sobre embarazo en mujeres con MPS I-H. Uno comunicó la realización con éxito de la cesárea con anestesia epidural. En otro comunicado la anestesia obstétrica no figuraba. Dada la alta incidencia de problemas en el manejo de la vía aérea en el síndrome de Hurler y los conocidos cambios en la vía aérea superior de la mujer durante el trabajo de parto, el uso de una técnica de anestesia regional parece lo más razonable.

Referencias bibliográficas y enlaces de internet

1. Aucoin S, Vlatten A, Hackmann T. Difficult airway management with the Bonfills fiberscope in a child with Hurler syndrome. *Pediatr Anesth* 2009;19:422–423
2. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:1183–1197
3. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:225–233
4. Frawley G, Fuenzalida D, Donath S, et al. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidosis. *Pediatr Anesth* 2012; 22:737–744
5. Genetics home reference (<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/mucopolysaccharidosis-type-i>)
6. Kamin W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 2008;97:57–60
7. Khan FA, Khan FH. Use of the laryngeal mask airway in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2002;12:468
8. Kirkpatrick K, Ellwood J, Walker RWM. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) and anesthesia: the impact of bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, and fiberoptic intubation on airway management. *Pediatr Anesth* 2012;22:745–751
9. Mahoney A, Soni N, Vellodi A. Anaesthesia and the mucopolysaccharidoses: a review of patients treated by bone marrow transplantation. *Paediatr Anaesth* 1992;2:317–324
10. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr* 2009;155:32–46
11. Megens JM, de Wit M, van Hasselt PM, et al. Perioperative complications in patients diagnosed with mucopolysaccharidosis and the impact of enzyme replacement therapy followed by hematopoietic stem cell transplantation at early age. *Pediatr Anesth* 2014;24:521–527
12. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009;123:19–29
13. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50:v4–v12
14. Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidosis. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:133–138
15. Orchard PJ, Milla C, Braunlin E, et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1239–1246
16. OrphaNet (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=DE&Expert=93473)
17. Osthaus WA, Harendza T, Witt LA, et al. Paediatric airway management in Mucopolysaccharidosis 1: a retrospective case review. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:204–207
18. Schroeder L, Orchard P, Whitley CB et al. Cardiac ultrasound findings in infants with severe (Hurler Phenotype) untreated mucopolysaccharidosis (MPS) Type I. *JIMD Rep* 2013;10:87–94
19. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, et al. A follow up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007;90:171–180
20. Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:938–944
21. Walker RW, Darowski M, Morris P, et al. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia* 1994;49:1078–1084
22. Walker RW, Allen DL, Rothera MR. A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidoses using the laryngeal mask airway. *Paediatr Anaesth* 1997;7:421–426

23. Walker RW. The laryngeal mask airway in the difficult paediatric airway: an assessment of positioning and use in fibreoptic intubation. *Paediatr Anaesth* 2000;10:5–58
24. Walker RW, Colovic V, Robinson DN. Postobstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003;13:441–447
25. Walker RW. The laryngeal mask airway in the difficult paediatric airway: an assessment of positioning and use in fibreoptic intubation. *Paediatr Anesth* 2000;10:53–58
26. Walker R, Belani KG, Braunlin EA, et al. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Dis* 2013;36:211–219
27. Yalcin S; Aydogan H, Yuce HH, et al. Caudal anesthesia in Hurler syndrome. *Pediatr Anesth* 2011; 21:1270–1271
28. Yeung A, Morton MD, Cowan M, et al. Airway management in children with mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:73–79.

Fecha de la última modificación: **Marzo 2015**

Estas recomendaciones han sido preparadas por:

Autores

Joachim Stelzner, Anestesiólogo, Olgahospital Stuttgart, Alemania j.stelzner@klinikum-stuttgart.de

Tom Terboven, Anestesiólogo, University Hospital Mannheim, Alemania tom.terboven@umm.de

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

Alexander Osthaus, Anestesiólogo, Hannover Medical School, Hannover, Alemania osthaus.alexander@mh-hannover.de

M. Beck, Institut for Human Genetics, University Hospital Mainz, Alemania Dr.M.Beck@t-online.de

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

La recomendación ha sido traducida al español por:

Traductor:

Lorena Muñoz-Devesa, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España. lodevesa@gmail.com
