



CASO CLÍNICO

Vol. 36. No. 4 Octubre-Diciembre 2013
pp 314-318

Síndrome de Noonan y riesgo de hipertermia maligna: anestesia total intravenosa para cirugía pediátrica ambulatoria

Dr. Carlos Rafael Ramírez-Paesano,* Dra. Zeina Soledad Hachoue-Saliba**

* Médico Anestesiólogo-Anestesiólogo Cardiovascular. Clínica El Ávila. Altamira. Caracas, Venezuela.

** Médico Anestesiólogo. Hospital Universitario de Caracas. Ciudad Universitaria. Caracas, Venezuela.

Abreviaturas:

BIS: índice biespectral

Ce: concentración en sitio efecto

EKG: electrocardiograma

ETCO₂: end-tidal carbon dioxide/dióxido de carbono telespirado

HM: hipertermia maligna

PANI: presión arterial no invasiva

SatO₂: saturación de oxígeno

SE: state entropy/entropía de estado

TAP: transversus abdominal posterior block

TCI: target controlled infusion

TIVA: total intravenous anesthesia/anestesia total intravenosa

TOF: train of four/tren de cuatro

VIV: vía intravenosa

Solicitud de sobretiros:

Dr. Carlos Ramírez-Paesano

Clínica El Ávila. Av. San Juan Bosco
con Sexta Transversal, Altamira.

Caracas-Venezuela.

Tel: +582122761695, fax: +582122618185

E-mail: carrampa@hotmail.com

Recibido para publicación: 24-08-12.

Aceptado para publicación: 24-07-13.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

El síndrome de Noonan es una entidad clínica que puede confundirse o estar relacionada con otros síndromes asociados con el desarrollo de hipertermia maligna. Con el fin de evitar la aparición de una crisis de hipertermia maligna, la técnica anestésica debe ser libre de agentes desencadenantes y contar con la monitorización adecuada. En este reporte se presenta el caso de un paciente escolar con síndrome de Noonan y el manejo anestésico para la cirugía de reparación de criptorquidia.

Palabras clave: Síndrome de Noonan, hipertermia maligna, TIVA, pediátrico.

SUMMARY

The Noonan syndrome is a clinical entity that could be confused or related to other syndromes associated with the development of malignant hyperthermia. In order to avoid the appearance of a malignant hyperthermia crisis, the anesthetic technique should be free of triggering agents and patients should be adequately monitored. In this report we describe a child patient with probable Noonan syndrome and anesthetic management to cryptorchidism repair.

Key words: Noonan syndrome, malignant hyperthermia, TIVA, pediatric.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan es una condición clínica hereditaria autosómica dominante o también de aparición esporádica en algunos casos, con una variación fenotípica amplia que en su mayoría incluye baja estatura, cuello corto y alado (alerones laterales), pabellones auriculares de inserción baja, *pectus excavatum*, criotorquidia, anomalías cardíacas y en ocasiones pérdida de la audición, diátesis sanguínea, displasias linfáticas y déficits cognitivos^(1,2). La estenosis pulmonar (80%) y la miocardiopatía obstructiva hipertrófica (20-30%) son las anomalías cardíacas más comunes y se combinan con otras lesiones; ejemplo de ello son los defectos septales auriculares (*ostium primum*) y ventriculares, tetralogía de Fallot, estenosis aórtica, coartación aórtica, malformación de Ebstein, retorno anómalo venoso pulmonar, conducto arterioso persistente y arritmias⁽³⁾. La incidencia del síndrome de Noonan es de 1:1,000-1:2,500 de población general infantil^(1,2).

El síndrome de Noonan es genéticamente heterogéneo y forma parte de la familia de síndromes neuro-cardio-facial-cutáneos (alternativamente, *the RASopathies* en inglés), los cuales comparten alteraciones y están ligados a nueve genes en común (PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2, MEK1 and CBL)^(4,5). Asimismo, es fácil y especialmente confundible, debido a la semejanza clínica, con el síndrome de King-Denborough⁽⁶⁾, diferenciándose en que este último sí presenta una clara e importante susceptibilidad al desarrollo de hipertermia maligna.

La alta posibilidad de que el síndrome de Noonan vaya acompañado con algún otro síndrome⁽¹⁾, el cual esté en relación con hipertermia maligna, obliga al anestesiólogo a tomar las precauciones necesarias con respecto a esta posibilidad, por lo cual, se describe el caso de un paciente pediátrico con síndrome de Noonan.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de seis años de edad, de 20 kg de peso y con diagnóstico de síndrome de Noonan. Ingresó a quirófano para corrección quirúrgica de criotorquidia derecha. Se evidencian rasgos característicos como: cuello corto y alado, pabellones auriculares de inserción baja y micrognatia. Las evaluaciones por cardiología y pediatría descartan la presencia de cardiopatías asociadas y anomalías renales. Como rutina, en casos sospechosos de susceptibilidad a hipertermia maligna, se corrobora la suficiente existencia de dantroleno sódico en el área quirúrgica.

En vista de no poseer acceso venoso periférico, se decide premedicar con dexmedetomidina, dosis de 1 µg/kg de peso por vía nasal. Una vez logrado el adecuado estado de sedoanalgesia, se cateteriza una vía venosa periférica con catéter

número 22G en el miembro superior izquierdo, previa infiltración con lidocaína al 1%. Se realiza monitorización estándar con PANI, EKG, SatO₂, EtCO₂, TOF, entropía y temperatura nasofaríngea (Figura 1). Se planifica una TIVA como técnica anestésica (propofol-remifentanil-bromuro de rocuronio), conjuntamente con el uso de bloqueo de nervios periféricos abdominales guiados por ecosonografía para la disminución de requerimientos anestésicos y control del dolor postoperatorio.

La inducción se realizó con midazolam 0.07 mg/kg VEV, lidocaína 1.5 mg/kg seguida del uso de propofol 1% por TCI mediante el modelo Paedfusor con una concentración en sitio efecto de Ce: 3 µg/mL para la inducción, y Ce: 1-2 µg/mL en el mantenimiento de la anestesia para obtener la entropía de estado entre 50-60, asociado con remifentanil (concentración 20 µg/mL) a dosis de inducción entre 0.5-1 µg/kg/min y en el mantenimiento entre 1-2 µg/kg/min titulado para mantener parámetros hemodinámicos en ± 20% de las cifras basales (Figura 2). Se administró bromuro de rocuronio a dosis de 0.6 mg/kg de peso como relajante neuromuscular. Se usó como dispositivo para el abordaje de la vía aérea una máscara laríngea estándar número dos. Se conectó a ventilación mecánica presión control con una presión de entre 15-20 cmH₂O, un PEEP de 4 cmH₂O y una frecuencia respiratoria de 15-20 respiraciones por minuto para mantener un ETCO₂ de 38 ± 2 mmHg.

Posterior a la inducción y previa a la incisión quirúrgica, se administró paracetamol VIV a dosis de 10 mg/kg de peso y ketorolaco VIV a dosis de 0.5 mg/kg. Adicionalmente, se realizó un bloqueo TAP ipsilateral guiado por ultrasonido con bupivacaína 0.25% (2 mg/kg), con el fin de disminuir los requerimientos de anestésicos intraoperatorios y proporcionar analgesia postoperatoria (Figura 3).

La anestesia transcurrió sin eventualidad, los parámetros hemodinámicos se mantuvieron estables durante la cirugía, con una entropía de estado intraoperatoria alrededor de 55 ± 5. La temperatura inicial postinducción fue de 36.2 °C y la temperatura final 35.7 °C. Se revirtió el relajante neuromuscular con sugammadex a dosis de 2 mg/kg para tener un TOF mayor a 90 al final de la cirugía. El despertar anestésico fue de cinco minutos posterior a la culminación de la infusión de propofol. Pasa a cuidados postanestésicos sin agitación, sin náuseas ni vómitos, nivel de sedación de Ramsay de dos puntos y con un puntaje de EVA 0/10 puntos. Al ingresar a la unidad de cuidados postanestésicos, se registra una puntuación de 17 según la escala modificada de Aldrete y dos horas posteriormente, se da el alta de la sala de recuperación con una puntuación de 19 según la misma escala.

DISCUSIÓN

Hay un caso convincente reportado de hipertermia maligna en una serie de 60 pacientes con síndrome de Noonan

sometidos a cirugía por escoliosis⁽⁷⁾. Durante la inducción, el paciente presentó rigidez muscular, rápido aumento de la temperatura a 40 °C y acidosis metabólica con pH de 7,18. No se realizaron pruebas de contractura muscular ni se administró dantrolene. No existe ningún otro reporte o estudios genéticos que relacionen el síndrome de Noonan a la hipertermia maligna.

En otra serie de 27 pacientes con síndrome de Noonan, fueron medidos de forma aleatoria los niveles séricos de creatininkinasa⁽⁸⁾. Un solo paciente presentó niveles medianamente elevados de creatininkinasa pese a no haber presentado eventualidades en ninguna de las múltiples anestesias previas con halotano y succinilcolina que había recibido.

El síndrome de Noonan puede ser confundido con el síndrome de King-Denborough, el cual sí tiene una importante relación con el desarrollo de la hipertermia maligna^(6,9). Sin embargo, la evidencia de la presencia de hipertermia maligna en el síndrome de Noonan es débil (un solo caso reportado de posible asociación).

Dado el número de diferentes genes cuyas mutaciones pueden causar síndrome de Noonan, la conveniencia y la secuencia de pruebas genéticas deben ser decididas por un genetista clínico.

Actualmente, las pruebas genéticas para buscar mutaciones pueden probar el diagnóstico de síndrome de Noonan en el

70% de los casos; en el 30% restante el gen responsable sigue siendo desconocido⁽¹⁰⁾.

En vista de que el paciente acude a la consulta preanestésica con el diagnóstico «probable» y estar el síndrome de Noonan relacionado o confundible con otros síndromes que poseen mayor susceptibilidad a desarrollar hipertermia maligna, sentimos la obligación de proporcionar una anestesia segura y libre de desencadenantes de esta crisis.

Dentro del protocolo para la anestesia de un paciente con antecedente o susceptibilidad para la hipertermia maligna, ya es conocido que la misma debe ser libre de anestésicos inhalatorios y succinilcolina⁽⁶⁾, por lo que la anestesia total intravenosa⁽¹¹⁾ y/o el uso de técnicas de anestesia regionales son las ideales en estos pacientes.

Posterior a la realización de estudios farmacológicos, en la actualidad la anestesia total intravenosa en niños ha demostrado ser segura. Se han desarrollado múltiples modelos farmacocinéticos para administrar propofol en edades pediátricas tomando en cuenta diferencias importantes respecto a las dosis usadas en los adultos⁽¹²⁾. El Paedfusor, prospectivamente probado en modo TCI en niños mayores de tres años de edad⁽¹³⁾, es el modelo más recomendado hasta el momento. El propofol en combinación con el remifentanil es la asociación más predecible en anestesia total intravenosa; sin embargo, se requiere una adecuada planificación



Figura 1. Monitorización requerida para brindar una anestesia segura a pacientes con probable o conocida susceptibilidad a desarrollar hipertermia maligna.



Figura 2. Administración de propofol mediante TCI modelo Paedfusor con concentración en sitio efecto de 1.91 mg/dL. Bomba de infusión volumétrica infundiendo remifentanil en modo TIVA manual.

**Figura 3.**

Realización de bloqueo TAP ipsilateral guiado por ultrasonido, previo a incisión quirúrgica para disminuir requerimientos de anestésicos intraoperatorios y ofrecer analgesia postoperatoria.

de analgesia multimodal debido a la farmacocinética de eliminación ultrarrápida del remifentanil^(10,11). Para ello, la asociación de paracetamol con algún analgésico antiinflamatorio no esteroideo (por ejemplo, ketorolaco trometamina) ha demostrado ser más efectiva que el uso único de alguna de estas drogas⁽¹⁴⁾.

El empleo de la ecografía en la realización de bloqueos de nervios periféricos aumenta la seguridad del procedimiento⁽¹⁵⁾. Por el tipo de cirugía realizada en este paciente, el bloqueo TAP y/o bloqueo de nervio ilioinguinal e iliohipogástrico son los de elección⁽¹⁶⁾. Cabe destacar que la técnica para la realización del bloqueo de TAP mediante el uso de ecografía en niños ya se ha descrito; es de gran ayuda para el control del dolor y permite la disminución de la administración de analgésicos, especialmente de opiáceos en el postoperatorio y disminuye los efectos secundarios derivados del uso de los mismos^(17,18).

La monitorización de la profundidad anestésica involucrada en el uso de TIVA en niños es controversial. Los estudios referentes a este tipo de monitorización en niños son escasos; a pesar de esto, los resultados de los mismos concuerdan en que los valores que arrojan el índice bispectral y la entropía son similares, sobre todo en el momento de la inducción, aunque los de la entropía tienden a ser menores que los del BIS durante el mantenimiento anestésico⁽¹⁹⁾. Adicionalmente, muestran que las variables hemodinámicas no varían (no se correlacionan) con los valores del BIS y entropía⁽¹⁹⁾.

La aparición de falla miocárdica aguda fatal, acidosis metabólica y rabdomiolisis en niños sedados en terapias intensivas con propofol, limitó durante mucho tiempo el desarrollo de la TIVA en niños. La experiencia con el uso de esta droga ha demostrado que el síndrome de infusión por propofol es extremadamente raro cuando ésta es perfundida

a dosis menores de 4 mg/kg/h durante un tiempo máximo de 48 horas⁽¹²⁾.

Cabe destacar que el uso de remifentanil por encima de 1 µg/kg/min, así como el uso de bloqueos de nervios periféricos, permite la reducción de los requerimientos de propofol⁽¹⁰⁾ por debajo de las dosis descritas para dicho síndrome por infusión de propofol. Aunque en algunos países el uso del TCI no se ha aprobado en niños, en la literatura hasta la actualidad muestra ser una excelente opción pues es sencilla, no se necesita de cálculos complejos, es predecible y proporciona anestesia segura en pacientes con susceptibilidad al desarrollo de la hipertermia maligna, brindando el beneficio de un despertar rápido, suave, sin agitación, con disminución de los escalofríos y náuseas/vómitos postoperatorios⁽¹³⁾.

Cabe destacar que un paciente con susceptibilidad al desarrollo de hipertermia maligna podría ser sometido sin problema a cirugía ambulatoria, siempre y cuando se prepare adecuadamente el área quirúrgica y se brinde una técnica anestésica libre de agentes desencadenantes, así como una monitorización completa⁽⁶⁾.

CONCLUSIÓN

A pesar de no existir una evidencia convincente que sugiera una fuerte asociación entre el síndrome de Noonan y la susceptibilidad a hipertermia maligna, se conoce que el mismo puede ser confundido con otros síndromes que no se diferencian claramente de éste y que presenten probada relación con hipertermia maligna. Por lo tanto, animamos a los especialistas en anestesiología a tener entrenamiento en anestesia total intravenosa/TCI y a desarrollar destrezas en bloqueos por ecografía ya que son de gran utilidad, específicamente en estos casos.

REFERENCIAS

1. Benca J, Hogan K. Malignant hyperthermia, coexisting disorders, and enzymopathies: risks and management options. *Anesth Analg*. 2009;109:1049-1053.
2. Tartaglia M, Gelb B, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:161-179.
3. Aggarwal V, Malik V, Malhotra KP, Kiran U. Noonan syndrome: an anesthesiologist's perspective. *Annals Cardiac Anaesthesia*. 2011;14:214-217.
4. Bentires AM, Kontaridis MI, Neel BG. Stops along the RAS pathway in human genetic disease. *Nat Med*. 2006;12:283-285.
5. Tidyman WE, Rauen KA. The RAS apathies: developmental syndromes of RAS/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19:230-236.
6. Litman R. Management of malignant hyperthermia and malignant hyperthermia-susceptible patients in the ambulatory setting. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*. 2011;39:86-91.
7. Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg*. 2001;83:1495-1502.
8. Hunter A, Pinsky L. An evaluation of the possible association of malignant hyperpyrexia with the Noonan syndrome using serum creatine phosphokinase levels. *J Pediatr*. 1975;86:412-415.
9. D'Arcy CE, Bjorksten A, Yiu EM, et al. King-Denborough syndrome caused by a novel mutation in the ryanodine receptor gene. *Neurology*. 2008;71:776-777.
10. Noonan syndrome guideline development group. Management of Noonan syndrome-a clinical guideline[Internet]. UK: University of Manchester DYSCERNE; 2010 [Accessed 25 July 2011].
11. Mani V, Morton N. Overview of total intravenous anesthesia in children. *Pediatric Anesthesia*. 2010;20:211-222.
12. McCormack J. Total intravenous anesthesia in children. *Current Anaesthesia & Critical Care in Press*. 2008;1-6.
13. Wilson G. Target controlled infusion anesthesia in children. *S Afr J Anaesthesiol Analg*. 2010;16:124-126.
14. Ong C, Seymour R, Lirk P, Merry A. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010;110:1170-1179.
15. Zaragoza LG, Mejía TG, Peralta ZE. Bloqueo de nervios periféricos guiados por ultrasonido. *Rev Mex Anestesiol*. 2008;31:282-297.
16. Bermúdez E. Bloqueos de la pared abdominal. *Rev Chil Anest*. 2011;40:230-237.
17. Suresh S, Chan V. Ultrasound guided transverses abdominis plane block in infants, children and adolescents: a simple procedural guidance for their performance. *Pediatric Anesthesia*. 2009;19:296-299.
18. Siddiqui M, Sajid M, Uncles D, Cheek L, Baig M. A meta-analysis on the clinical effectiveness of transverses abdominis plane block. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2011;23:7-14.
19. Klockars J, Hiller A, Ranta S, Talja P, van Gils M, Taivainen T. Spectral entropy as a measure of hypnosis in children. *Anesthesiology*. 2006;104:708-717.