

Manejo anestésico en una niña con síndrome de Loeys-Dietz sometida a recambio completo de arco aórtico

Anesthetic management of a child with Loeys-Dietz syndrome undergoing complete aortic arch replacement

Unai Olabarrieta-Zarain¹, Leire Martínez-Santos¹, Alex Alberdi-Enríquez¹, Ane Guereca-Gala¹, Blanca Bravo-Sevilla¹ y Alberto Martínez-Ruiz^{1,2*}

¹Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia de Dolor, Hospital Universitario de Cruces, Osakidetza; ²Facultad de Medicina, Universidad País Vasco, EHU/UPV. Vizcaya, España

Resumen

El síndrome de Loeys-Dietz (SDL) es una enfermedad del tejido conectivo debida a mutaciones del factor de crecimiento transformador beta que provocan formación de aneurismas, malformaciones vasculares y esqueléticas. Tiene mal pronóstico y el fallecimiento sobreviene de media a los 27 años sin tratamiento quirúrgico. A pesar de diagnosticarse en la infancia, es infrecuente la cirugía en niños. Presentamos el caso de una niña de 12 años con SDL y aneurisma múltiple en aorta torácica, programada para recambio completo de arco aórtico, proponiendo estrategias para el manejo anestésico, dada la complejidad y las implicaciones de esta cirugía en la población pediátrica.

Palabras clave: Síndrome de Loeys-Dietz. Cirugía de arco aórtico. Síndromes marfanoides. Subluxación cervical. Neuroprotección cerebral.

Abstract

Loeys-Dietz syndrome (LDS) is a connective tissue disease related to β -transforming growth factor mutations, which causes aneurysms formation, vascular tortuosity and skeletal manifestations. The prognosis is very poor, and mortality occurs at the age of 27 in patients without surgical treatment. Despite being diagnosed in childhood, is not usual surgical aortic replacement in children. We report a case of 12 years old child with LDS and multiple aneurysms in thoracic aorta, undergoing complete aortic arch replacement and our proposal for the anesthetic management, due to surgical complexity and implications in pediatric population.

Keywords: Loeys Dietz Syndrome. Aortic arch surgery. Marfan like syndrome. Cervical subluxation. Brain injury neuroprotection.

*Correspondencia:

Alberto Martínez-Ruiz

E-mail: Alberto.martinezruiz@osakidetza.eus

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 25-10-2021

Fecha de aceptación: 07-01-2022

DOI: 10.24875/CIRU.21000786

Cir Cir. 2023;91(4):576-580

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

Introducción

El síndrome de Loeys-Dietz (SLD) es una conectivopatía genética autosómica dominante debida a mutaciones del factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), descrita en 2005. Es infrecuente, con incidencia de 1/100,000. Se relaciona con seis mutaciones del TGF- β . La 1 y 2 (genes *TGFBR1* y *TGFBR2*), de aparición más temprana y grave, son las más frecuentes (25 y 60% respectivamente). La 3 (*SMAD3*), 4 (*TGFB2*) y 5 (*TGFB3*) revisten menor gravedad y su frecuencia oscila entre un 10 y un 25%. La variante 6 (*SMAD2*), recientemente descrita, no supera el 5% de los casos (Tabla 1)^{1,2}. Presenta predisposición al desarrollo precoz de aneurismas aórticos y malformaciones vasculares, con agresividad superior a otros síndromes marfanoides.

Clínicamente, lo más grave es la afectación cardiovascular, más frecuente en las variantes 1, 2 y 3. Son típicos los aneurismas aórticos torácicos, de rápido crecimiento y riesgo de rotura con diámetros menores que otros síndromes (3.9 cm frente a los 5 cm del Marfan). Afectan a toda la aorta torácica, a diferencia del síndrome de Marfan. En el SLD 1 y 2 hasta el 95% de pacientes presentan dilatación de raíz aórtica, lo que condiciona en la mayoría insuficiencia aórtica, prolapso mitral y elongación de arteria pulmonar. Un 50% presentan aneurismas distales a la raíz aórtica y la mayoría tortuosidad vascular en cabeza y cuello². También disecciones aórticas, incluso en bebés de tres meses, aneurismas abdominales, ilíacos y poplíteos hasta el 20% de los pacientes y malformaciones vasculares cerebrales. En el SLD tipo 3, además, hasta el 24% presenta fibrilación auricular e hipertrofia de ventrículo izquierdo. Menos frecuentemente, *ductus* persistente y defectos septales, entre otras alteraciones³.

Son también habituales las anomalías craneofaciales y esqueléticas. Lo más común, paladar hendido e hipertelorismo, que están presentes en prácticamente todos los pacientes con las variantes 1 y 2 y permiten el diagnóstico a edades tempranas. La craneosinostosis también es común en las formas más graves. Menos frecuentemente, retrognatia, maloclusión dental y úvula bifida. En el SLD tipo 3, las alteraciones craneofaciales son leves o están ausentes. En las variantes 1 y 2 del SLD, la aracnodactilia aparece en el 33% de los pacientes. También, hiperlaxitud ligamentosa, pie equinovaro, subluxaciones cervicales, hipercifosis dorsal y fracturas óseas. En el SLD tipo

3 son típicas las anomalías articulares y artrosis a edades tempranas³.

Más raramente se ven alteraciones inmunológicas y alérgicas, hiperreactividad bronquial, restricción ventilatoria, síndrome apnea-hipopnea, piel atrófica, desprendimiento de retina y esclerótica azul, entre otras.

El diagnóstico ha de ser temprano, pues el curso es muy agresivo. Se basa en la sospecha clínica, la historia familiar, presencia de dilatación de raíz aórtica o disección tipo A, y se confirma mediante análisis genético. Requiere diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfan y otros como Ehler Danlos, Shprintzen-Goldberg y Turner. Se deberán descartar la *cutis laxa* y el síndrome de Noonan, además de causas no familiares de dilatación y disección aórtica, valvulopatías o displasia fibromuscular.

El tratamiento es esencial para incrementar la supervivencia. Se recomiendan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o betabloqueantes para control hemodinámico e intervención quirúrgica precoz.

El pronóstico es malo con elevada mortalidad. Las principales causas de muerte son la rotura, la disección aórtica y la hemorragia cerebral.

Caso clínico

Paciente de 12 años y 33 kg con SLD tipo 2 y dilatación aneurismática múltiple en aorta torácica, programada para resección de aneurisma en aorta ascendente y sustitución de válvula y arco aórtico completo.

Como antecedentes destacan un embarazo normal y parto eutócico. Presentaba fenotipo dismórfico con pie equino varo, hiperlaxitud articular, aracnodactilia, camptodactilia y úvula bifida. A los ocho años el análisis genético confirmó heterocigosis de la variante patogénica *de novo* c.1639 G>C en el gen *TGFBR2*. Asociaba raíz aórtica dilatada, *ductus* arterioso persistente, foramen oval permeable y tortuosidad en aorta toraco-abdominal, ambas carótidas internas y arteria vertebral derecha. Se pautaron atenolol y losartán y se intervino, sustituyéndosele la raíz aórtica. En el último año experimentó rápido crecimiento aneurismático distal a la prótesis (diámetro 47 mm), con afectación del tronco braquiocefálico e insuficiencia aórtica moderada-severa. Arco y aorta descendente eran normales. Fue programada nueva intervención para reparación de válvula aórtica y sustitución de arco aórtico.

Valorada en consulta de anestesia estaba asintomática. La exploración de la vía aérea objetivó paladar ojival y Mallampati I/IV con úvula bífida, sin otras malformaciones craneofaciales. La analítica y electrocardiograma fueron normales. La radiografía cervical evidenció subluxación atlanto-axoidea con distancia entre la vértebra C1 y odontoides de 9 mm. Se clasificó como ASA III y se recomendó suspender el losartán 24 horas preprocedimiento, manteniendo el atenolol.

En la preanestesia se canalizó una vía periférica 18 G en antebrazo derecho y administramos midazolam (2.5 mg iv). En quirófano, se monitorizó tensión arterial no invasiva, electrocardiograma, saturación de oxígeno, índice bispectral (BIS) y saturación regional de oxígeno (NIRS). Antes de la inducción, administramos lidocaína (1 mg/kg) y ácido tranexámico (50 mg/kg). Se indujo anestesia general con propofol (4 mg/kg), fentanilo (5 µg/kg) y cisatracurio (0.2 mg/kg). Intubamos con cabeza en posición neutra, evitando la hiperextensión cervical y la subluxación mandibular. Se colocó un tubo endotraqueal n.º 6.5 con un dispositivo Airtraq® (Prodol Meditec, Vizcaya, España). Se canalizó otra vía periférica 18 G, una vía central yugular interna, y la arteria femoral. Introdujimos sonda de ecografía transesofágica (ETE). Para el mantenimiento, optamos por una técnica balanceada con sevoflurano (CAM 0.8-1), cisatracurio (0.1 mg/kg/h) y fentanilo (2-4 µg/kg/h). Tras la esternotomía, se evidenciaron dos nuevos aneurismas en arco y aorta descendente, no diagnosticados preoperatoriamente. Los nuevos hallazgos obligaron a la reparación completa de aorta torácica.

El equipo quirúrgico optó por una canulación periférica para la circulación extracorpórea (CEC), con colocación de cánulas en arteria axilar derecha y vena femoral ipsilateral. Durante la primera parte de la CEC, tras un intento fallido de reparación de la válvula aórtica, se recambió esta y se reseco el aneurisma de aorta ascendente. Posteriormente, en hipotermia profunda (22 °C), con parada circulatoria total (PCT) y perfusión cerebral selectiva (PCS) anterógrada, se sustituyó el arco aórtico. Implementamos medidas neuroprotectoras: tiopental sódico (5 mg/kg), metilprednisolona (30 mg/kg), sulfato de magnesio (25 mg/kg), casco de hielo local y perfusión de insulina. Se colocó una prótesis híbrida con *stent* recubierto distal a arteria subclavia izquierda en aorta descendente, reimplantando ambos troncos supraaórticos. Transcurrieron 153 minutos, de los cuales 30 fueron en hipotermia y PCS. Tras reiniciar la CEC, se

anastomosó la prótesis a aorta proximal. El tiempo total de CEC fue de 200 minutos, con 136 minutos de pinzamiento aórtico. La salida de CEC fue sin incidencias tras comprobar mediante ETE adecuadas contractilidad, función valvular y volemia. Cabe reseñar vasoplejia y hemorragia profusa que precisaron noradrenalina (0.1-0.3 µg/kg/min), sueroterapia, transfusión de sangre y plasma, y fibrinógeno (2 g).

Finalizada la intervención tras 6 horas, se trasladó a la niña intubada a la unidad de cuidados intensivos, donde permaneció ocho días, siendo dada de alta de nuestro centro una semana después.

Discusión

El SLD tipo 2 presenta una agresividad mayor que otras conectivopatías como el síndrome de Marfan. La muerte sobreviene de media a los 27 años en pacientes no operados, frente a los 50 años del Marfan²⁻⁵. Se recomienda la sustitución de la raíz aórtica con diámetros \geq percentil 99, o anillo aórtico $>$ 1.8 cm² en niños². Su reciente descripción y el hecho de que la cirugía de arco aórtico es infrecuente en la población pediátrica hace que la experiencia en el manejo sea limitada. Algunos autores refieren que son adoptables aspectos de los pacientes con Marfan. Hay, no obstante, particularidades que tratamos en este artículo.

El manejo es difícil y las complicaciones frecuentes y severas. Entre los factores de riesgo destacan: severidad de la vasculopatía, duración e invasividad de la cirugía, vía aérea difícil, descarga adrenérgica de la laringoscopia, CEC con hipotermia, interrupción del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y hemorragia, entre otros.

- Proponemos en la valoración preanestésica una especial atención a la historia de alergias, valoración de la vía aérea y adecuación de la medicación. La valoración preanestésica es obligada. La incidencia elevada de alteraciones inmunológicas provoca muchas alergias, que deben reflejarse. IECA y betabloqueantes pueden retrasar la indicación quirúrgica hasta diámetros de 2-2.2 cm. Se mantendrá el betabloqueante suspendiendo el IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) II 24 h antes, a fin de evitar hipotensiones refractarias. La hiperlaxitud del ligamento transversal atlanto-axial condiciona subluxación e inestabilidad cervical. Se solicitarán radiografías cervicales en flexoextensión, para evitar una lesión neurológica durante la ventilación e intubación

- orotraqueal (IOT). Es diagnóstica una distancia > 5 mm entre atlas y odontoides frente a los 3 mm en adultos⁶. La exploración de la vía aérea destacará las anomalías craneofaciales que puedan dificultar la ventilación e IOT. En nuestro caso, paladar ojival y úvula bífida no ocasionaron problemas en la cirugía previa. El grado de Mallampati solo es válido para niños mayores.
- Proponemos una monitorización con tensión arterial (TA) invasiva, ETE, NIRS y EEG o BIS. Además de las recomendaciones estándar de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), se deben monitorizar TA invasiva y presión venosa central. Wilkey et al.⁷ preconizan la monitorización arterial cruenta previa a la inducción anestésica. Se recomienda ETE en todos los pacientes y catéter en arteria pulmonar si existe hipertensión pulmonar. Las complicaciones neurológicas son frecuentes debido a la CEC, la PCT, embolización, clampaje aórtico e interrupción del FSC. Keenan y Hughes⁸ recomiendan la monitorización combinada de NIRS y electroencefalografía en la cirugía de arco aórtico para detectar isquemia. En algunos casos serán útiles los potenciales evocados somatosensoriales o la saturación venosa en el golfo yugular. Debido a la complejidad del EEG, se ha propuesto el BIS para determinar profundidad anestésica y silencio eléctrico en la PCT, y la NIRS para detectar cambios en la saturación regional cerebral de oxígeno (línea basal preinducción 60-70%). Según Svyates et al., el grado y duración de la desaturación predicen complicaciones neurológicas postoperatorias. Niveles < 55% mantenidos > 5 minutos asocian compromiso neurológico.
 - Proponemos una inducción con lidocaína. La inducción anestésica será suave con control hemodinámico estricto, la hipertensión arterial podría provocar la rotura aórtica. Una adecuada premedicación es necesaria. Se recomienda un ansiolítico tipo midazolam asociado a un opioide y un fármaco que minimice la descarga adrenérgica, como esmolol, urapidilo o lidocaína, como en nuestro caso. Son recomendables adecuadas profundidad anestésica y relajación previas a IOT. Según Postaci et al.⁹ pueden ser útiles los opiáceos de vida media corta a dosis altas como remifentanilo 0.5-1 µg/kg en bolo para la inducción en pediatría, sin embargo la ventaja del uso de este sobre otros no ha sido demostrada, por ello, en nuestro caso optamos por el fentanilo como alternativa que consideramos válida, por ser poca la experiencia que poseemos en el uso de remifentanilo en bolo intravenoso en niños.
 - Proponemos una intubación con fibrobroncoscopio o videolaringoscopio. La subluxación cervical aumenta el riesgo de lesión neurológica durante la IOT. Las estructuras de la vía aérea están muy próximas a la columna cervical en los niños. Esto provoca su desplazamiento durante el posicionamiento, manipulación, tracción mandibular e inserción de dispositivos de ventilación e IOT. Parece prudente evitar maniobras agresivas, pues ninguno de los dispositivos ventilatorios está exento de riesgo. Naola et al.¹⁰ recomiendan cabeza en posición neutra y evitar la hiperextensión cervical o posición de «olfateo», que provocaría máxima extensión e inestabilidad atlanto-axial. En este caso intubamos con Airtraq® (Prodol Meditec, Vizcaya, España), ya que se priorizará el uso de videolaringoscopios para IOT, pues requieren menor fuerza para exponer la vía aérea. No obstante, en manos experimentadas la laringoscopia directa puede ser segura.
 - Proponemos hipotermia moderada (22 °C) asociando PCS anterógrada y neuroprotección farmacológica. No existen evidencias de la superioridad de unas técnicas de mantenimiento sobre otras. Nosotros preferimos las técnicas balanceadas en la población pediátrica. El recambio completo de arco aórtico obliga a interrumpir el FSC. Se debe garantizar el equilibrio entre aporte y demanda cerebral de oxígeno, evitando factores que agraven el daño neurológico. Entre las medidas protectoras, la hipotermia profunda permite la interrupción prolongada de FSC, reduciendo la tasa metabólica cerebral (TMC) un 50% por cada 6-10 °C. Sin embargo, provoca CEC más largas, edema, coagulopatía y disfunción orgánica¹¹. En nuestro caso, optamos por hipotermia moderada (22 °C) asociando PCS anterógrada, pues las complicaciones se reducen, y neuroprotección farmacológica. Se han propuesto: corticosteroides que disminuyen el daño cerebral isquémico, la inflamación y la isquemia reperusión; barbitúricos que reducen la TMC y protegen frente a la isquemia focal; manitol y furosemida, que reducen el edema cerebral, y calcioantagonistas, sulfato de magnesio y lidocaína, que bloquean los canales de calcio¹². El enfriamiento local con hielo puede ser eficaz y, aunque

Tabla 1. Clasificación del SLD según el espectro clínico

Variante SLD	Alteración genética	Frecuencia	Manifestaciones clínicas predominantes
SLD 1	TGFBR1	25%	AAT, AAD, hipertelorismo, paladar hendido, craneosinostosis, AA
SLD 2	TGFBR2	60%	AAT, AAD, hipertelorismo, paladar hendido
SLD 3	SMAD 3	10-25%	AAT, artrosis prematura, FA, HVI
SLD 4	TGFB2	5-10%	Tortuosidad y malformaciones vasculares cerebrales. Alteraciones esqueléticas

SLD: síndrome de Loeys-Dietz; AAT: aneurisma de aorta torácica; AAD: disección de aorta torácica; AA: aneurisma abdominal; FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia de ventrículo izquierdo.

Adaptada de Meester et al., 2017¹ y MacCarrick et al., 2014².

controvertido, nosotros lo empleamos por sus escasas complicaciones. Se evitará la hiperglucemia, pues agrava la isquemia cerebral, niveles > 180 mg/dl son perjudiciales y > 250 mg/dl asocian pobres resultados neurológicos. El tratamiento con insulina en perfusión es protector. Los anestésicos influyen de manera variable, los halogenados aumentan el FSC y reducen la TMC, mientras que propofol, etomidato y benzodiazepinas disminuyen ambos. Los relajantes reducen la TMC.

- Proponemos ácido tranexámico. La hemorragia post-CEC es frecuente y especialmente grave en niños. La hipotermia inhibe la función plaquetaria y la CEC prolongada diluye los factores de coagulación. El consumo de trombina provoca hipofibrinogenemia, trombocitopenia e hiperfibrinólisis, situación parecida a la coagulación intravascular diseminada (CID). La hemorragia suele ser profusa por las múltiples suturas vasculares. Se recomienda el uso profiláctico de antifibrinolíticos. Nosotros empleamos ácido tranexámico por su eficacia contrastada sobre otros¹².

En conclusión, el SLD es una entidad grave. Supone un reto anestésico en la población pediátrica por tres factores: vía aérea potencialmente difícil por las malformaciones craneofaciales, alta tasa de complicaciones neurológicas intraoperatorias y postoperatorias, y difícil manejo hemodinámico, por el riesgo de rotura aneurismática antes de su control quirúrgico. Además, la cirugía de arco aórtico es poco habitual en niños y la experiencia es limitada. Es fundamental elaborar un plan que contemple todas estas variables para un correcto manejo anestésico de estos pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan Syndrome, Ehler Danlos syndrome and Loeys Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6:592-94.
- MacCarrick MS, Black III JH, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med.* 2014;16(8):576-87.
- Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. *Gene reviews@ [Internet].* Seattle (WA): University of Washington; 1993-2023 [actualización marzo 2018]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301312>.
- Aftab M, Cikach FS, Zhu Y, Idrees JJ, Rigelsky CM, Kalahasti V, et al. Loeys-Dietz syndrome: Intermediate-term outcomes of medically and surgically managed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(2):439-50.e5.
- Mühlstädt K, De Backer J, von Kodolitsch Y, Kutsche K, Muiño Mosquera L, Brickwedel J, et al. Case-matched comparison of cardiovascular outcome in Loeys-Dietz syndrome versus Marfan syndrome. *J Clin Med.* 2019;8:2079.
- Ghanem I, El Hage S, Rachkidi R, Kharrat K, Dagher F, Kreichati G. Pediatric cervical spine instability. *J Child Orthop.* 2008;2:71-84.
- Wilkey BJ, Weitzel NS. Anesthetic considerations for surgery on the aortic arch. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;20(4):265-72.
- Keenan JE, Benrashed E, Kale E, Nicoara A, Husain AM, Hughes GC. Neurophysiological intraoperative monitoring during aortic arch surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;20:298-302.
- Aytac I, Postaci A. Anaesthesia recommendations for patients with Loeys-Dietz syndrome. *Prog Asp in Pediatric and Neonat.* 2018;1(4).
- Austin N, Krishnamoorthy V, Dagal A. Airway management in cervical spine injury. *Int J Crit Ill INJ Sci.* 2014;4(1):50-6.
- Svyatets M, Tolani K, Zhang M, Tulman G, Charchaffieh J. Perioperative management of deep hypothermic circulatory arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):644-55.
- Gregory SH, Yalamuri S, Bisawi M, Swaminathan M. Management of ascending aortic dissection. *Cardiovascular and Thoracic Anesthesiology.* 2018;127(6):1302-13.