

## Recomendaciones para la anestesia de pacientes con

### **Síndrome de Angelman**

**Nombre de la enfermedad:** síndrome de Angelman

**CIE 10:** Q93.5

**Sinónimos:** síndrome del muñeco (feliz)

**Resumen de la enfermedad:** El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno neurogenético que consiste en retraso severo del desarrollo, disfunción del movimiento o equilibrio, un fenotipo comportamental de “conducta feliz” (frecuente risa/sonrisa, aleteo de manos, etc.) y habla ausente o mínima (con habilidades de comunicación receptiva y no-verbal más pronunciadas que las verbales). Frecuentemente (más del 80% de las veces), AS está asociado con microcefalia, convulsiones y un electroencefalograma anormal (amplitudes anchas, ondas espiculares lentas, ondas trifásicas). Del 20% al 80% de los pacientes con SA muestran características clínicas como protrusión de la lengua, prognatia, dientes separados, estrabismo, escoliosis y fascinación por el agua.

Clínicamente, el SA en niñas durante la infancia temprana puede simular rasgos de síndrome de Rett y puede ser difícil diferenciar uno del otro por examen clínico.

Genéticamente, el SA está relacionado con el síndrome de Prader-Willi ya que ambos están mapeados en la región cromosómica 15q11.2-13. Sin embargo, son genéticamente diferentes ya que el SA es debido a disrupción del gen derivado de la madre UBE3A mientras que el síndrome de Prader-Willi es causado por disrupción de múltiples elementos genómicos en el cromosoma derivado del padre. Por tanto, el gen del síndrome de Prader-Willi es anulado por el cromosoma 15 heredado de la madre. Por otra parte, si la deleción es de origen materno, el gen paterno es anulado y el paciente tendrá SA.

Cada síndrome, si es causado por deleción 15q11.2-13 puede resultar también en deleción concomitante de GABRA5, GABRB3 y GABRG3. Así, la producción de receptores GABA podría no ser normal. Estos receptores GABA anómalos han sido implicados en las respuestas impredecibles a agonistas del GABA de pacientes con SA.



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](http://www.orpha.net)**

---

## **Cirugía típica**

---

Cirugía oral; cirugía ortopédica (escoliosis); oftalmológica (estrabismo) y otolaringológica.

---

## **Tipo de anestesia**

---

Una cantidad anormal de receptores GABA, e hipotéticamente también una disregulación de los receptores NMDA o AMPA (relacionada con una disrupción del UBE3A), podría conllevar problemas tras la administración de algunos anestésicos, pero no hay evidencia concluyente de que ningún fármaco sea más apropiado que otro. Por tanto, se han usado con efectos adversos anestesia balanceada e intravenosa. No obstante, la duración de los efectos de los fármacos debe tenerse en cuenta.

En principio, no hay contraindicación para la anestesia regional. Pero, ya que estos pacientes tienen retraso del desarrollo y a menudo agitación la realización y evaluación del éxito o fallo de la anestesia epidural o intratecal es difícil. También la escoliosis hace más difícil la colocación de un catéter epidural.

---

## **Procedimientos diagnósticos adicionales necesarios (preoperatorios)**

---

Si hay historia de bradicardia, debe evaluarse la función cardíaca. En casos de convulsiones epilépticas frecuentes o graves, debe consultarse un neurólogo pediátrico. Debe evaluarse enfermedades coexistentes que puedan producir complicaciones perioperatorias.

La comunicación con los padres del paciente debe integrarse desde el inicio hasta el fin ya que las habilidades comunicativas verbales de los propios pacientes son pobres o nulas.

---

## **Preparación específica para tratamiento de la vía aérea**

---

En algunos casos de síndrome de Angelman puede haber anomalías anatómicas faciales y orofaríngeas como lengua prominente, mordida adelantada y prognatismo y tienden a aumentar con la edad. Es obligatoria su evaluación por el anestesiólogo, aunque no hay pruebas de que haya que esperar problemas con la intubación.

---

## **Preparación específica para transfusión o administración de productos sanguíneos**

---

No comunicada.

---

## **Preparación específica para anticoagulación**

---

No comunicada.

---

### **Precauciones especiales para la colocación, transporte o movilización**

---

No comunicada.

---

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

---

No comunicada.

---

### **Procedimientos anestésicos**

---

No hay evidencia concluyente de que ningún fármaco o anestésico sea inapropiado.

Si se usan relajantes musculares el antagonismo con agentes anticolinesterásicos deben evitarse por la posibilidad de bradicardia. En caso de que deban ser administrados debe acompañarse de anticolinérgicos. Se ha descrito bradicardia potencialmente letal. No se ha evaluado el uso de sugammadex.

---

### **Monitorización especial o adicional**

---

Debe prevenirse la debilidad postoperatoria. Se recomienda monitorización del bloqueo neuromuscular para comprobar que la antagonización con agentes anticolinesterásicos no es necesaria.

---

### **Posibles complicaciones**

---

Los niños con síndrome de Angelman pueden sufrir síncope secundario a hipertonía vagal por los esfuerzos de la risa o por encanarse.

Hay dos casos clínicos comunicados de pacientes con síndrome de Angelman que sufrieron bradicardia severa durante cirugía con anestesia general. El pretratamiento con atropina o glicopirrolato para prevenir la bradicardia durante un procedimiento con anestesia general se ha subrayado por algunos autores. Además, la bradicardia no siempre responde suficientemente a atropina. Para evitar la elevación del tono vagal, las indicaciones de laparoscopia deben considerarse detenidamente.

---

### **Cuidados postoperatorios**

---

No son obligatorios los cuidados intensivos. La estancia en la URPA de los pacientes con síndrome de Angelman no difiere de la de otros pacientes. El grado de supervisión postoperatoria depende del procedimiento y de las condiciones preoperatorias del paciente.

Debido a la falta de capacidades de comunicación verbal, la intensidad de dolor postoperatorio debe evaluarse con cautela. El fenotipo “feliz” puede interpretarse erróneamente. Se recomienda la ayuda de los padres para clarificar el dolor, especialmente para reconocerlo si está agitado.

### **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)**

Aunque se asocia convulsiones con frecuencia con el síndrome de Angelman, no hay evidencia de problemas con epilepsia causados por la anestesia administrada.

La complicación que más puede poner en riesgo la vida en un paciente con síndrome de Angelman anestesiado es la bradicardia debida a hipertonia vagal que puede causar asistolia, con respuesta lenta a la atropina. No obstante, en los dos estudios más recientes que no fueron solo comunicación de casos aislados (Berlin/Germany; Nashville, TN, USA), no hubo ningún caso de bradicardia (total 13 pacientes, 31 anestésias).

La función respiratoria postoperatoria puede estar comprometida por causas comunes como síndromes de apnea-hipopnea.

### **Anestesia ambulatoria**

La anestesia ambulatoria es posible siguiendo la guías habituales si el procedimiento por si mismo no precisa una fase de supervisión larga. Esto se aplica especialmente a cirugía oral.

### **Anestesia obstétrica**

No se ha comunicado.

## Referencias bibliográficas y enlaces de internet

1. Angelman H. 'Puppet' Children. A Report on Three Cases. *Develop Med Child Neurol* 1965;7:681–688
2. Asahina N, Shiga T, Egawa K, et al. [11 C] Flumazenil Positron Emission Tomography Analyses of Brain Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptors in Angelman Syndrome. *J Pediatr* 2008;152:546–549
3. Bevinetto CM, Kaye AD. Perioperative considerations in the patient with Angelman syndrome. *J Clin Anesth* 2014;26:75–79
4. Biro P, Vagts D, Schultz U, Pasch T. *Anästhesie bei seltenen Erkrankungen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Medizin 2005
5. Bower BD, Jeavons PM. The 'Happy Puppet' Syndrome. *Arch Dis Childh* 1976; 42: 198–302
6. Bruni O, Ferri R, D'Agostino G, et al. Sleep disturbances in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Brain Dev* 2004;26:233–240
7. Buckley RH, Dinno N, Weber P. Angelman Syndrome: Are the Estimates Too Low? *Am J Med Genet* 1998;80:385–390
8. Bujok G, Knapik P. Angelman syndrome as a rare anaesthetic problem. *Pediatric Anesthesia* 2004;14:279–285
9. Buntinx IM, Hennekam CM, Brouwer OF, et al. Clinical Profile of Angelman Syndrome at Different Age. *Am J Med Genet* 1995;56:176–183
10. Chamberlain SJ, Lalonde M. Angelman Syndrome, a Genomic Imprinting Disorder of the Brain. *J Neurosci* 2010;30:9958–9963
11. Cheron B, Servais L, Wagstaff J, Dan B. Fast cerebellar oscillation associated with ataxia in a mouse model of Angelman syndrome. *Neuroscience* 2005;130:631–637
12. Clayton-Smith J. Clinical Research on Angelman Syndrome in the United Kingdom: Observations on 82 Affected Individuals. *Am J Med Genet* 1993;46:12–15
13. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003;40:87–95
14. Clayton-Smith J, Pembrey ME. Angelman syndrome. *J Med Genet* 1992;29:412–415
15. Dan B. *Angelman Syndrome*. London: Mac Keith Press 1992
16. Dan B. Angelman syndrome: Current understanding and research prospects. *Epilepsia* 50 2009;2331–2339
17. Didden R, Korzilius H, Smits MG, Curfs LM. Sleep problems in individuals with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 2004;109:275–284
18. Douchin S, Do-Ngoc D, Rossignol AM, et al. Syndrome d'Angelman et hypertonie vagale sévère. À propos de trois observations pédiatriques. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:559–563
19. Egawa K, Asahina N, Shiraishi H, et al. Aberrant somatosensory-evoked responses imply GABAergic dysfunction in Angelman syndrome. *NeuroImage* 2008;39:593–599
20. Errando CL. Comments on a case report of Angelman syndrome anaesthesia. *Anaesthesia* 2008;63:1145–1146
21. Errando CL, Murcia M, Gimeno A, Herrera R. Anestesia en un caso de síndrome de Angelman. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2007;54:566–569
22. Gardner JC, Turner CS, Ririe DG. Vagal hypertonia and anesthesia in Angelman syndrome. *Pediatr Anesth* 2008;18:348–349
23. Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL, et al. The Angelman Syndrome Protein Ube3A Regulates Synapse Development by Ubiquitinating Arc Cell 2010;140:704–716
24. Gupta N, Samra T, Kaur R, et al. Genetic heterogeneity of Angelman syndrome and its significance to the anaesthesiologist. *Saudi Journal of Anesthesia* 2015;9:105–106
25. Ishii H, Petrenko AB, Tobita T, et al. Anaesthesia and orphan disease: marked attenuation of motor evoked potentials by high-dose dexmedetomidine in a child with Angelman syndrome undergoing scoliosis surgery. *EJA* 2015;32:587–589
26. Jurd R, Abras M, Lambert S, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA-A receptor beta3 subunit. *FASEB* 2003;17:250–252
27. Kara B, Karaman B, Özmen M, et al. Angelman syndrome: clinical findings and follow-up data of 14 patients. *Turk J Pediatr* 2008;50:137–142
28. Kemper M, Alonso Pérez J, Gómez Curiel JF, et al. Anestesia general en un paciente con síndrome de Angelman. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2010;57:126–127

29. Kim BS, Yeo JS, Kim SO. Anesthesia of a dental patient with Angelman syndrome - A case report. *Korean J Anesthesiol* 2010;58:207–210
30. Laan LAEM, den Boer A, Hennekam RCM, et al. Angelman Syndrome in Childhood. *Am J Med Genet* 1996;66:356–360
31. Laan LAEM, Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev* 2005;27:80–87
32. Landsman IS, Mitzel HM, Peters SU, Bitchell TJ. Are children with Angelman syndrome at high risk for anesthetic complications? *Pediatr Anesth* 2012;22:263–267
33. Lehman NL. The ubiquitin proteasome system in neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2009; 118:329–347
34. Maguire M. Anaesthesia for an adult with Angelman syndrome. *Anaesthesia* 2009;64:1250–1253
35. Makris A, Kalampokini A, Tsagkaris M. Anesthesia considerations for an adult patient with Angelman syndrome. *J Clin Anesth* 2018;46:65–66
36. Mayhew JE. Anesthetic management in a child with Angelman syndrome. *Pediatr Anesth* 2010;20:674–679
37. Murakami C, Nahás Pires Corrêa MS, et al. Dental treatment of children with Angelman syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 2008;28:8–11
38. Nicholls RD. Genomic imprinting and candidate genes in the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 1993;3:445–456
39. Nicholls RD. New Insights Reveal Complex Mechanisms Involved in Genomic Imprinting. *Am J Hum Genet* 1994;54:733–740
40. Ohshita N, Tomiyama Y, Iseki A, et al. Anesthetic management of a child with Angelman’s syndrome [Japanese; summary]. *Masui* 2010;59:484–486
41. Patil JJ, and Sindhakar S. Angelman syndrome and anesthesia. *Pediatr Anesth* 2008;18: 1219– 1220
42. Pelc K, Boyd SG, Cheron G, Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure* 2008;17:211–217
43. Pelc K, Cheron G, Dan B. Behavior and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:577–584
44. Ramanathan KR, Muthuswamy D, Jenkins BJ. Anaesthesia for Angelman syndrome. *Anaesthesia* 2008;63:659–661
45. Reish O, King RA. Letter to the Editor: Angelman Syndrome at an Older Age. *Am J Med Genet* 1995;57:510–511
46. Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, et al. Sedation and Anesthesia Mediated by Distinct GABA-A Receptor Isoforms. *J Neurosci* 2003; 23:8608–8617
47. Richman DM, Gernat E and Teichman H. Effects of social stimuli on laughing and smiling in young children with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 2006;111:442–446
48. Roden WH, Peugh LD, Jansen LA. Altered GABA-A receptor subunit expression and pharmacology in human Angelman syndrome cortex. *Neuroscience Letters* 2010;483:167–172
49. Rosado Fuentes E, Martínez Navas Á, Laguillo Cadenas JL, et al. Anestesia subaracnoidea en un paciente con síndrome de Angelman. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2009;56:56–57
50. Strachan R, Shaw R, Burrow C, et al. Experimental functional analysis of aggression in children with Angelman syndrome. *Res Dev Disabil* 2009;30:1095–1106
51. Thomson AK GE, Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disabil Rehabil* 2006;28:299–305
52. Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disabil Rehabil* 2006;28:299–305
53. Van Buggenhout G, Fryns JP. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *Eur J Hum Genet* 2009;17:1367–1373
54. Vanagt WY, Pulles-Heintzberger CF, Vernooij K, et al. Asystole during Outbursts of Laughing in a Child with Angelman Syndrome. *Pediatr Cardiol* 2005;26:866–868
55. Warner ME, Martin DP, Warner MA, et al. Anesthetic Considerations for Angelman Syndrome: Case Series and Review of the Literature. *Anesth Pain Med* 2017;7(5):e57826

56. Weeber EJ, Jiang YH, Elgersma Y, et al. Derangements of Hippocampal Calcium / Calmodulin-Dependent Protein Kinase II in a Mouse Model for Angelman. *Mental Retardation Syndrome. J Neurosci* 2003;23:2634–2644
57. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, et al. Angelman Syndrome: Consensus for Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet* 1995;56:237–238
58. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al. Conference Report: Angelman Syndrome 2005: Updated Consensus for Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet* 2006;140A:413–418
59. Williams CA, and Friars JL. The Angelman ('happy puppet') syndrome. *Am J Med Genet* 2008;11:453–460
60. Witte W, Nobel C, Hilpert J. Anästhesie beim Angelman-Syndrom. *Anaesthesist* 2011;60: 633–640



---

**Fecha de la última modificación:**                    **Abril 2019**

---

*Estas recomendaciones han sido preparadas por:*

**Autor(es)**

**Wilfried Witte**, anestesiólogo, University-hospital Charite, Berlin, Germany  
wilfried.witte@charite.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:*

**Revisor 1**

**Ira Landsman**, anestesióloga, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA  
ira.landsman@Vanderbilt.Edu

**Revisor 2**

**Charles Williams**, Pediatría y Genética Médica, University of Florida, Gainesville, USA  
willicx@peds.ufl.edu

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

La recomendación ha sido traducida al español por:

**Traductor:**

**Carlos L. Errando**, anestesiólogo, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.  
errando013@gmail.com

---