

DOI: 10.25237/revchilanestv50-04-09

Anestesia para colocación de nusinersen intratecal en pacientes con atrofia muscular espinal

Anesthesia for instillation of intratecal nusinersen in patients for muscular atrophy

Silvina Longo^{1,*}, Ana Lucía Arnaiz², Marcela Repezza¹, Fernando Dominella²¹ Médicas Anestesiólogas.² Médicos Residentes de Anestesiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

Fecha de recepción: 10 de noviembre de 2020 / Fecha de aceptación: 22 de diciembre de 2020

ABSTRACT

We present a series of four patients diagnosed with Spinal Muscular Atrophy (SMA), 2 type II, 2 type III, for placement of spinal nusinersen/Spinraza under general anesthesia with propofol. This new treatment can improve the quality of life of these patients. Its management represents a challenge for anesthesiologists as they try to provide not only adequate general anesthesia but containment to adolescent or young patients. In particular, patients that need to enter into the operating room several times a year.

Key words: Spinal muscular atrophy, nusinersen.

RESUMEN

Presentamos una serie de 4 pacientes con diagnóstico de atrofia muscular espinal (AME) 2 tipo II y 2 tipo III, para colocación de nusinersen/Spinraza raquídeo bajo anestesia general con propofol. Este nuevo tratamiento puede mejorar la calidad de vida de los pacientes. Su manejo representa un desafío para los anestesiólogos que intentamos brindar no solo una adecuada anestesia general sino contención a pacientes adolescentes o jóvenes que necesitan ingresar al quirófano varias veces al año.

Palabras clave: Atrofia muscular espinal, nusinersen.

Introducción

La AME es una enfermedad autosómica recesiva que se produce en más del 95% de los casos por una alteración homocigota en el gen 1 de la neurona motora de supervivencia (SMN1). La pérdida del funcionamiento completo de la proteína SMN conduce a una degeneración de neuronas motoras espinales anteriores que causa debilidad muscular[1].

La AME abarca un grupo de trastornos puros de la neurona motora inferior que causan debilidad y desgaste muscular simétrico progresivo. Debido a que la musculatura bulbar puede verse afectada, se ha propuesto un término alternativo, neuro-

nopatía motora hereditaria. El tiempo de inicio es variable y va desde el útero hasta la vida adulta.

El tipo más común de AME es causado por mutaciones en el gen de la neurona motora de supervivencia (SMN) y se hereda como un trastorno autosómico recesivo. La frecuencia estimada de portadores de una mutación SMN es de 1 en 50. La AME tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) tiene una incidencia de 1 en 8.000 nacimientos. La AME se divide en los subtipos I a IV según la edad de inicio y la gravedad del fenotipo. La expresión fenotípica de la AME puede variar desde el inicio en el útero (AME tipo I) hasta la aparición en adultos (AME tipo IV).

El gen causante de la AME es el SMN1 que produce la pro-

silvina.longo@icloud.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5822-8727>

teína SMN, y 1 de cada 40 personas sanas puede llevar una copia alterada (portadores asintomáticos); para tener AME es imprescindible tener las dos copias alteradas, heredadas una de cada progenitor.

Todas las personas para moverse necesitan del gen SMN1, y en el caso de los afectados por AME, al no tenerlo, un gen complementario (SMN2) con menor capacidad de producir la proteína SMN intenta suplir la cantidad de proteína SMN faltante. Como es una proteína muy importante para las células, la cantidad de proteína SMN que produce el SMN2 ayuda para sobrevivir, pero no para evitar la enfermedad. Por lo tanto, el gen SMN2 no es tan potente como el SMN1[2].

Manifestaciones clínicas

Los músculos más afectados son proximalmente más que distalmente, piernas más que brazos. La función nerviosa sensorial está intacta, excepto en casos severos[3]. Las funciones Intelectuales y cognitivas siempre son buenas[4]. De acuerdo a la edad de primeros síntomas y el grado de debilidad muscular se clasifica en 4 grandes tipos: Tipo I (forma más grave) pacientes cuya debilidad implica todo el tronco y que nunca llegan a sentarse. Tipo II (forma crónica intermedia) pacientes que llegan a sentarse, pero no logran deambulación espontánea. Tipo III (forma crónica menos grave) pacientes que llegan a deambular, pero pierden esa capacidad en etapas posteriores. Tipo IV pacientes presentan los primeros síntomas en la vida adulta.

La AME tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffman) se caracteriza por debilidad muscular generalizada grave e hipotonía al nacer o a la edad de 6 meses; los niños afectados nunca se sientan o caminan. El tipo II es una forma intermedia con un inicio de debilidad muscular antes de los 18 meses de edad; los pacientes pueden sentarse, pero nunca pueden caminar sin ayuda. La AME tipo III (enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander) aparece después de los 18 meses de edad; los pacientes adquieren la capacidad de pararse y caminar, pero a menudo se vuelven dependientes de la silla de ruedas en la adolescencia o la vida adulta, aunque la esperanza de vida es normal. Los pacientes con AME tipo IV tienen un inicio de debilidad muscular en la vida adulta.

Los niños con AME pueden beneficiarse con fisioterapia pasiva y activa, aparatos ortopédicos livianos, corrección quirúrgica de escoliosis y medidas de soporte respiratorio. Los pacientes no tratados con AME tipo I generalmente mueren a la edad de 18 meses; los pacientes no tratados con tipo II generalmente sobreviven hasta la adolescencia, y los pacientes con tipo III y tipo IV tienen una esperanza de vida normal. Los nuevos tratamientos son muy prometedores para cambiar este pronóstico[5].

¿Qué es nusinersen/Spinraza?

Nusinersen intratecal ha revolucionado el tratamiento de la AME. La aprobación del primer medicamento fue en diciembre de 2016 y los prometedores resultados iniciales de los ensayos clínicos han cambiado la perspectiva de médicos y familias que ahora están más dispuestos a ser proactivo en el manejo de este trastorno[6].

Nusinersen/Spinraza es el nombre que recibe el oligonucleótido (es decir, un pedacito de ADN de 18 bases, comparado

con nuestro genoma que tiene millones de bases y comparado con los genes SMN1 y SMN2 que tienen miles de pares de bases) que actúa aumentando la inclusión del exón 7 en el RNA que produce el gen SMN2 de los pacientes con AME y ayuda a generar más proteína completa que es la que está disminuida en la AME.

Spinraza ayuda al organismo a producir más proteína SMN que falta en las personas con AME. Esto reduce la pérdida de neuronas y así puede mejorar la fuerza muscular.

Se recomienda nusinersen para personas con AME presintomática, o AME tipos 1, 2 o 3. Sin embargo, no hay evidencia de los beneficios a largo plazo. Se necesitan más estudios.

Administración

La dosis habitual de Spinraza es 12 mg. Se administra:

- El primer día de tratamiento, día 0.
- Luego alrededor del día 14, día 28 y día 60.
- Luego una vez cada 4 meses.

Spinraza se administra mediante inyección lograda a través de una punción lumbar. El principio activo de esta droga es nusinersen. Cada vial de 5 ml contiene 12 mg de nusinersen de sodio.

Materiales y Métodos

Se incluyeron 4 pacientes de sexo femenino. Las edades fueron entre 14 y 36 años. Todas las pacientes fueron ASA 2 en la valoración preoperatoria; todas presentaban AME sin otras comorbilidades importantes. Todas se encontraban en silla de ruedas, es importante destacar su gran capacidad intelectual. Todas ellas al igual que sus familiares manifestaron marcado nivel de expectativas por recibir el tratamiento. Proporcionamos un ambiente cálido y escuchamos sus dudas y anhelos.

Tres pacientes habían sido sometidas previamente a cirugía de escoliosis. Situación que en 2 pacientes complicó la punción lumbar, requiriendo del diagnóstico por imágenes (uso del arco en C) para la localización lumbar adecuada y un mayor tiempo de anestesia general para lograr la punción.

Todas las pacientes contaban con valoración clínica preoperatoria.

Solo una con afección pulmonar y requerimiento de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) para dormir.

Dentro de nuestros casos se encontraban 2 pacientes con AME tipo II (inicio de debilidad muscular antes de los 18 meses de edad, pueden sentarse, pero nunca pueden caminar sin ayuda) y 2 pacientes con AME tipo III (aparece después de los 18 meses de edad; los pacientes adquieren la capacidad de pararse y caminar, pero se tornaron dependientes de la silla de ruedas en la adolescencia). No presentaban gran déficit motor en miembros superiores.

Un dato relevante fue que una de nuestras pacientes presentaba una hermana fallecida por AME y otra era portadora asintomática de la enfermedad.

Se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes.

En el quirófano se posiciona al paciente en decúbito lateral. Se canaliza con vía periférica, abocath 20 G. Se utiliza monitoreo no invasivo: presión arterial, cardioscopia, frecuencia respi-

ratoria, saturación de hemoglobina por oximetría de pulso y se administra oxígeno suplementario mediante cánula nasal. Una paciente ingresó con su aparato de asistencia ventilatoria.

Utilizamos ketorolac, dexametasona, lidocaina 1 mgr/kg, fentanilo 1 ugrs/kg y luego propofol en infusión 2 a 5 mgr/kg/h. La duración del procedimiento fue entre 20 min a 120 min.

No hubo complicaciones anestésicas intraoperatorias como inestabilidad cardiovascular, eventos neurológicos, insuficiencia respiratoria o muerte. Se mantuvo la saturación (SaO₂) entre 94% a 98%. Las pacientes pasaron a sala de recuperación y fueron dadas de alta a las 6 h del procedimiento en promedio.

Ningún paciente reingresó al hospital debido a una complicación de la anestesia o del procedimiento.

Discusión

Debido a la debilidad muscular, los pacientes con AME presentan variados problemas clínicos para el anestesiólogo, incluyendo insuficiencia respiratoria, disfunción para tragar, regurgitación y aspiración[7]. En el pasado, el compromiso de la mecánica respiratoria y la potencial necesidad de dependencia del respirador por largos periodos de tiempo después de un acto anestésico preocupaba al anestesiólogo, quien se preguntaba cómo proporcionar analgesia y sedación efectivas minimizando las complicaciones anestésicas. De hecho, no existe un enfoque estándar para anestesiarse o sedar a estos pacientes. Por primera vez, un tratamiento está disponible; nusinersen ha revolucionado el tratamiento de la AME preservando la función de la neurona motora previamente perdida por la enfermedad. Como debe administrarse por vía intratecal, los anestesiólogos participamos en el manejo de estos pacientes.

El propofol es un hipnótico muy utilizado en todo tipo de sedaciones, debido a su seguridad y a su perfil farmacocinético favorable (inducción y despertar rápidos)[8].

Dentro de las reacciones adversas del propofol se destacan las respiratorias, que incluyen la disminución del volumen minuto respiratorio (ventilación pulmonar) y la obstrucción de la vía aérea superior. La disminución del volumen minuto respiratorio causa desde disminución de la frecuencia respiratoria hasta apnea. En los pacientes con AME el deterioro de la función respiratoria basal hace que estos pacientes sean particularmente susceptibles a desarrollar rápidamente hipoxemia, obligando al anestesiólogo a realizar maniobras de rescate de la vía aérea[9].

Con respecto a la obstrucción de la vía aérea, la misma se produce por pérdida del tono de los músculos del paladar blando, generando un colapso del mismo. La disminución de la fuerza de los músculos respiratorios de los pacientes con AME hace que no puedan adaptarse a este cambio, llevándolos al desarrollo de hipoxemia e hipercapnia[10]. Para evitar este evento relacionado con la oxigenación realizamos una cuidadosa titulación del propofol, con el fin de evitar complicaciones respiratorias.

La anestesia general fue segura, se registraron cambios mínimos en la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. No hubo necesidad de ventilación mecánica posterior al procedimiento.

El riesgo de hipertermia maligna no es mayor que en la población general. El riesgo de rabdomiólisis inducida por anestesia es mínimo, pero sigue siendo desconocido, ya que existe un

posible riesgo de rabdomiólisis después de un ayuno prolongado y/o del uso de una infusión prolongada de propofol debido a alteraciones secundarias en la Beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos descripta en pacientes con formas más severas de AME[11]. Esta complicación no fue observada en nuestra serie.

Otros autores realizaron inducción por inhalación de gases anestésicos por máscara[12], y tanto con gases o anestesia endovenosa con infusión de propofol fue seguro y efectivo.

La humanidad enfrenta un nuevo desafío, una nueva revolución industrial, *Industria 4.0*, la era digital y robótica. ¿Cuál es la principal característica que diferencia la raza humana de los robots? Justamente su condición HUMANA.

Como equipo entendimos lo importante que era para el paciente que fuésemos no solo buenos profesionales sino excelentes seres humanos. Fue en el medio de esta disquisición que llegaron a nuestras vidas "La Colo" (María Victoria, una de nuestras pacientes) y Spinraza (esta nueva droga que les ofrece una nueva oportunidad a los pacientes con AME). Admirados por la belleza y el mensaje de su arte (Figuras 1 y 2) sentimos la necesidad de ser artífices de un cambio que les ofreciese una mejor calidad de vida, vimos la oportunidad y decidimos marcar una diferencia como equipo de trabajo. Entrevistamos a la paciente quien nos dio su consentimiento para publicar su arte.

Este tratamiento implica la entrada al quirófano más de 6 veces al año. Cada uno de estos tratamientos conllevan no solo la ansiedad por el procedimiento en sí, sino la esperanza de mejorar la calidad de vida, por lo cual, nos propusimos que no solo estaríamos involucrados en su tratamiento médico sino que intentaríamos darles contención como equipo con la mayor calidad humana posible, marcando así una clara diferencia con los tratamientos habituales.

Las complicaciones pulmonares son la causa principal de



Figura 1. Sapokanikan, autora María Victoria.



Figura 2. "sin título 2015", autora María Victoria.

mortalidad y morbilidad anestésica entre pacientes con AME I y II, pero rara vez se ven en pacientes con AME III. Los pacientes tienen debilidad muscular, dificultad para tragar, regurgitación, aspiración e infecciones (debido a tos débil), que a veces causan enfermedad pulmonar restrictiva[13],[14]. El patrón de respiración de los pacientes es a menudo paradójico debido a la debilidad de los músculos intercostales, pero con función intacta del diafragma.

La configuración del tórax puede contribuir al deterioro del desarrollo pulmonar[15]; alteraciones de la respiración durante el sueño es a menudo un signo temprano de insuficiencia respiratoria[16].

Los polisomnogramas y la evaluación nutricional deben ser considerados como parte de la evaluación preanestésica.

Los pacientes con AME tienen una capacidad emocional e intelectual normal. Niños y adolescentes con AME II y III reportan una buena calidad de vida independientemente de su estado funcional[17].

No hay consejos o pautas basadas en evidencia para manejo de la anestesia en este grupo de pacientes, debido a que la enfermedad es rara y de variada expresión clínica[2].

Los riesgos anestésicos varían considerablemente entre los diferentes tipos de AME, relacionado con el tipo y la gravedad de los síntomas. Los más comunes riesgos anestésicos son causados por enfermedad pulmonar y disfunción bulbar. Es importante tener en cuenta que estos pacientes son intelectualmente y emocionalmente normales.

Muchos pacientes tienen necesidad de cirugía de escoliosis antes de la pubertad[18].

Los núcleos motores del tronco encefálico también se ven afectados, como se refleja por limitaciones en la apertura máxima de la boca debido a atrofia y degeneración grasa del músculo pterigoideo lateral, además de problemas más conocidos como dificultad para masticar y tragar. Las limitaciones de la apertura bucal ocurren en 50% al 100% de los pacientes según la gravedad de la AME, pero los pacientes a menudo desconocen esta complicación[19].

Nusinersen (Spinraza) recibió la aprobación reciente tanto en Estados Unidos por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y por la Agencia de Medicamentos en Europa para el tratamiento de todos los tipos de AME y tiende a estar disponible comercialmente en varios países. Por su administra-

ción por vía intratecal, es necesaria una infraestructura institucional para proporcionar una administración segura y monitoreo posprocedimiento. Además, el alto costo del medicamento no es un problema menor, la aprobación a largo plazo de las compañías de seguros u obras sociales es incierta[20].

Conclusión

La perspectiva del tratamiento de AME cambió en diciembre de 2016, cuando nusinersen fue aprobado por la FDA[21]. La aprobación histórica de nusinersen marcó el comienzo de una era de nueva esperanza para los pacientes con AME. Ahora está disponible un tratamiento efectivo, aprobado para todos los tipos de AME. Se obtienen beneficios clínicamente significativos a nivel de la función motora. Los resultados y las tasas de supervivencia para pacientes con AME son mejores, particularmente cuando el tratamiento se introduce poco después del inicio de los síntomas y, lo más significativo, presintomáticamente[22]. Para su colocación se necesita anestesia general o sedación. Se han utilizado todos los tipos de técnicas anestésicas. Aunque ninguno está absolutamente contraindicado, ninguno es perfecto: la anestesia debe ser individualizada.

Los riesgos perioperatorios pueden ser considerables y están principalmente relacionados con el sistema respiratorio, desde insuficiencia respiratoria hasta intubación difícil o imposible. Luego de una adecuada valoración preoperatoria, la anestesia general con propofol fue segura en todos los casos y los pacientes evolucionaron favorablemente. Se necesitan mayor número de casos y esperar la administración completa de la droga para la completa valoración del tratamiento.

Finalmente, entendimos que con pequeños gestos podemos ayudar a sanar no solo el cuerpo sino el alma de estos pacientes hasta hoy casi excluidos del sistema. "Podemos ignorar las diferencias y suponer que todas nuestras mentes son iguales. O podemos aprovechar estas diferencias" (Howard Gardner, psicólogo pedagogo estadounidense que formuló y desarrolló la teoría de las inteligencias múltiples)[23],[24],[25].

Seguramente nuevas investigaciones, que signifiquen un avance en el diagnóstico y, tratamiento de esta enfermedad se desarrollarán a partir de esta nueva oportunidad de tratamiento [26].

Referencias

- Shaw P.J. and Cudkowicz M. Goldman-Cecil Medicine 26th edition. Philadelphia: Elsevier; c2019. Chapter 391, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases; p 2485-2489. e2.
- Islander G. Anesthesia and spinal muscle atrophy. *Pediatric Anesthesia* 23 (2013) 804-816.
- Rudnik-Schoneborn S, Goebel HH, Schlote W et al. Classical infantile spinal muscular atrophy with SMN deficiency causes sensory neuronopathy. *Neurology* 2003; 60: 983-987.
- D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 71.
- Cruz R., Belter L., Wasnock M., et al. Evaluating Benefit-risk Decision-making in Spinal Muscular Atrophy: A First-ever Study to Assess Risk Tolerance in the SMA Patient Community. *Clin Ther.* 2019;41:943e960.
- Aartsma-Rus A, Balabanov P, Binetti L, et al. Stakeholder collaboration for spinal muscular atrophy therapy development. *Lancet Neurol* 2017;16(4):264.
- Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders* 28 (2018) 103-115.
- Lodeni A, Ebberly A, Hårdemark Cedborg A, Hagel E, Mkrtchian S, Christensson E., Ullman J., Scheinin M., et al. Sedation with dexmedetomidine or propofol impairs hypoxic control of breathing in healthy male volunteers: A nonblinded, randomized crossover study. *Anesthesiology* 2016; 125:700-15 4.
- Lodeni A, Maddison KJ, Lawther BK, et al. Upper airway collapsibility during dexmedetomidine and propofol sedation in healthy volunteers: A nonblinded randomized crossover study. *Anesthesiology* 2019; 131:962-73.
- Hillman DR, Platt PR and Eastwood PR. The upper airway during anaesthesia. *Br J Anaesth* 2019; 131:962-73.
- Zolkipli Z, Sherlock M, Biggar WD, et al. Abnormal fatty acid metabolism in spinal muscular atrophy may predispose to perioperative risks. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:549-553.
- Bielsky A.R., Fuhr P.J. Parsons J.A., et al. A retrospective cohort study of children with spinal muscular atrophy type 2 receiving anesthesia for intrathecal administration of nusinersen. *Pediatric Anesthesia.* 2018;28:1105-1108.
- Wang CH, Finkel RS, Bertini ES et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007; 8: 1027-1049.
- Lannaccone ST. Modern management of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007; 8: 974-978.
- Mellies U, Dohna-Schwake C, Stehling F et al. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2004; 12: 797-803.
- De Oliveira CM, Ara_ujo AP. Self-reported quality of life has no correlation with functional status in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 36-39.
- Mercuri E, Bertini E, Lannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11:443-452.
- Wijngaarde C.A., Stam M, de Kort F.A.S. et al. Limited maximal mouth opening in patients with spinal muscular atrophy complicates endotracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:627-638
- Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders* 28 (2018) 197-207.
- FDA News Release. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. 12.23.16. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm534611.htm>.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras B, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377: 1723e1732.
- Mercuri E, Darras B, Chiriboga C, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378:625 e635. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>.
- Gardner H. Estructura de la mente: la teoría de las inteligencias múltiples. México, Fondo de la Cultura Económica, 1994.
- Gardner H. La inteligencia reformulada. Las inteligencias múltiples en el siglo XXI. Barcelona: España. Paidós, 2003.
- Gardner H. Educación artística y desarrollo humano. Barcelona: España. Paidós, 2011.
- Verber N.S., Shephard S.R., Sassani M., et al. Biomarkers in Motor Neuron Disease: A State of the Art Review. *Front Neurol.* 2019; 10:291.