



GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL A NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE WILLIAMS



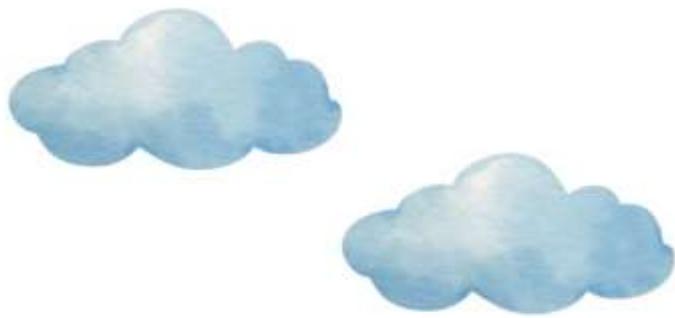
**GOBIERNO DEL
PARAGUAY**

**MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA Y
BIENESTAR SOCIAL**



DIRSINA
Dirección de Salud Integral
de la Niñez y la Adolescencia





GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL
A NIÑOS, NIÑAS
Y ADOLESCENTES CON
SÍNDROME DE WILLIAMS
2025



**GOBIERNO DEL
PARAGUAY**

**MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA Y
BIENESTAR SOCIAL**



DIRSINA
Dirección de Salud Integral
de la Niñez y la Adolescencia





AUTORIDADES

Dra. María Teresa Barán Wasilchuk
Ministra de Salud Pública y Bienestar Social

Dr. Ángel José Ortellado Maidana
Viceministro de Rectoría y Vigilancia de la Salud

Dr. Saúl Recalde Ortiz
Viceministro de Atención Integral a la Salud y Bienestar Social

Dra. Carolina Haydee Ruiz Zorrilla
Directora General de Programas de Salud

Dra. María Florentina Irrazábal Rojas
Directora de Salud Integral de la Niñez y la Adolescencia

Dr. Marco Javier Casartelli Galeano
Director del Programa Nacional de Detección Neonatal



FICHA TÉCNICA

EQUIPO TÉCNICO DE REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN

DIRECCIÓN DE SALUD INTEGRAL DE LA NIÑEZ Y LA ADOLESCENCIA

Dra. María Irrazábal

Dra. Patricia Ovelar

Dra. Zully Suárez

Dra. Marlene Martínez Pico

Dra. Lilian Pérez

Dra. Natalia Duarte

Dra. Norma Borja

Lic. Laura Villalba

Lic. Angélica González

PROGRAMA NACIONAL DE DETECCIÓN NEONATAL

Dr. Marco Casartelli

APORTES, SUGERENCIAS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL DE PROGRAMAS DE SALUD

Dra. Carolina Ruiz Zorrilla

Dra. Karina Díaz Trinidad

DIRECCIÓN GENERAL DE DESARROLLO DE SERVICIOS Y REDES DE SALUD

Dra. Irene Benítez

DIRECCIÓN NACIONAL DE SALUD MENTAL

Lic. Graciela Arana

Lic. Paola Triguís

DIRECCIÓN DE SALUD BUCODENTAL

Dr. Jorge Acuña

INSTITUTO NACIONAL DE ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN

Q.A. Elva Maldonado

Lic. Paola López

PROGRAMA NACIONAL DE SALUD OCULAR

Lic. Sonia Coronel

PROGRAMA NACIONAL DE ATENCIÓN INTEGRAL A LOS TRASTORNOS DE ESPECTRO AUTISTA

Dra. Alicia Chenú



HOSPITAL NACIONAL DE ITAUGUÁ

Dra. Blanca Barrientos

Dra. Elizabeth Irala

Dra. María Magdalena Maidana

Lic. Susana Cáceres

Lic. Rosa Leguizamón

HOSPITAL GENERAL PEDIÁTRICO NIÑOS DE ACOSTA ÑU

Dr. Carlos Franco

Dra. Jessica Jara

Dr. Juan Fernando Ojeda

Dra. María Dora Lacarrubba

Dra. Lorena Maldonado

Dr. Miguel Franco

Lic. Ana Acevedo

Lic. Leticia Bordón

Lic. María Fernanda Urdapilleta

ASOCIACIÓN CIVIL

ASOCIACIÓN SÍNDROME DE WILLIAMS PARAGUAY

Sra. Sonia Carísimo

Sra. Nancy Ruvira

Lic. Diana Acuña



ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. PRESENTACIÓN | 6 |
| 2. OBJETIVO | 6 |
| 3. INTRODUCCIÓN | 7 |
| 4. EPIDEMIOLOGÍA | 8 |
| 5. FISIOPATOLOGÍA | 9 |
| 6. .PRESENTACIÓN CLÍNICA | 11 |
| 7. DIAGNÓSTICO | 16 |
| 8. SITUACIONES DE EMERGENCIA | 17 |
| 9. TRATAMIENTO | 21 |
| 10. SEGUIMIENTO | 22 |
| 11. MANEJO ANESTÉSICO | 24 |
| 12. SIGNOS DE ALARMA Y MANEJO EN ESTABLECIMIENTO DE SALUD | 26 |
| 13. ANEXOS | 27 |
| 1. Tabla de peso para mujeres con SW | 27 |
| 2. Tabla de peso para varones con SW | 28 |
| 3. Tabla de altura para mujeres con SW | 29 |
| 4. Tabla de altura para varones con SW | 30 |
| 5. Evaluación clínica según edad | 31 |
| 6. Seguimiento cardiovascular | 32 |
| 14. BIBLIOGRAFÍA | 33 |
| 15. RESOLUCIÓN MINISTERIAL | 34 |

1. PRESENTACIÓN

El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social presenta la Guía de Atención Integral a las personas con Síndrome de Williams (SW) con el fin de proporcionar una herramienta a los profesionales de la salud y estandarizar los procesos de atención, cuyo contenido apunta a una atención centrada en la persona con una visión integral y multidisciplinaria, recopilando información científica basada en la evidencia actual disponible.

Con esta Guía de Atención, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, en su rol de entidad rectora y normativa, de acuerdo a lo estipulado en el Código Sanitario, pretende cumplir con el objetivo de que todas las personas puedan acceder a un diagnóstico precoz y manejo terapéutico oportuno y adecuado, de acuerdo a las normas internacionales.

2. OBJETIVO

Brindar una guía con base en la evidencia científica para el diagnóstico y la atención multidisciplinaria para los profesionales del ámbito de la salud que asistan a personas con Síndrome de Williams.



3. INTRODUCCIÓN

El SW, también conocido como Síndrome de Williams-Beuren, es una condición médica de origen genético, poco frecuente, descrita en diferentes poblaciones de todo el mundo, causado por una microdelección del cromosoma 7 debido a un emparejamiento incorrecto de elementos repetitivos de ADN de bajo número de copias durante la meiosis. El tamaño de la delección es similar en la mayoría de los individuos y conduce a la pérdida de una copia de 25 a 27 genes en el cromosoma 7q11.23; involucra al gen que codifica la elastina y da lugar a anomalías congénitas y predisposición a alteraciones del tejido conectivo y las arterias.

Una copia del gen de la elastina se elimina en más del 96 % de los individuos con SW. Existen otros individuos que tienen sólo una copia del gen de la elastina, pero estos individuos tienen delecciones más pequeñas y no muestran ninguna característica fenotípica del SW, excepto la estenosis aórtica supra-avalvular.

En su espectro clínico, destaca la aparición de dismorfia facial, cardiopatía (en especial, estenosis aórtica supra-avalvular), discapacidad intelectual e hipercalcemia idiopática. También afectaciones del sistema nervioso central, gastrointestinal y endocrinológico.

Tabla N° 1. Características generales del SW

| | | |
|-----------------------------------|--|------------------|
| Nivel de clasificación | Trastorno | OMIM: 194050 |
| Sinónimos | <ol style="list-style-type: none"> 1. Delección 7q11.23 2. Monosomía 7q11.23 3. Síndrome de Williams Beuren | |
| Herencia | Autosómico dominante | MedDRA: 10049644 |
| Prevalencia | Desconocido | |
| Códigos CIE-10 | CIE-10: Q93.8 | MeSH: D018980 |
| | CIE-11: LD44.70 | GARD: 7891 |
| Edad de inicio o aparición | Neonatal, Prenatal | UMLS: C0175702 |

Fuente: Síndrome de Williams-Beuren; OMIM 194050.
<https://omim.org/entry/194050>



4. EPIDEMIOLOGÍA

El SW es una enfermedad genética poco frecuente. Aunque se ha descrito en diferentes poblaciones de todo el mundo, la mayoría de los informes abordan hallazgos clínicos y moleculares, con poco enfoque en los datos epidemiológicos. El estudio epidemiológico más citado es el de Noruega, que informa una prevalencia de 1 en 7500 nacidos vivos, una prevalencia más alta que la citada a menudo en muchas fuentes no epidemiológicas.

Si bien el SW es fenotípicamente reconocible, la edad de diagnóstico en los países en vías de desarrollo sigue siendo durante la niñez (luego de los 2 años, edad promedio referida: 3,5 años); sin embargo, ha tendido a ser más temprana en las últimas décadas, sobre todo en los países de altos ingresos con mayor disponibilidad de pruebas de diagnóstico moleculares. En cohortes de los EE. UU. y Australia, la edad media de diagnóstico disminuyó en más de 2 años a alrededor de 1 año de edad desde la década de 1980.

Es destacable, que la ausencia de enfermedad cardiovascular clínicamente evidente se asoció con un diagnóstico más tardío.

La prevalencia del SW es comparable en hombres y mujeres. Sin embargo, los hombres tienen más probabilidades de tener enfermedad cardíaca grave, especialmente estenosis aórtica supraválvular (SVAS).

No existe evidencia de que la prevalencia del SW cambie con la edad de los padres.

Las anomalías vasculares, como la estenosis vascular sistémica y la estenosis de otras arterias grandes, incluidas las arterias pulmonares, la aorta descendente, las arterias renales, mesentéricas y coronarias, contribuyen a la morbilidad y la mortalidad a lo largo de la vida. Otras características, como la enfermedad diverticular y la disfunción de la válvula aórtica o mitral, también pueden influir en la mortalidad en grupos de mayor edad, pero hasta la fecha no se han cuantificado de manera suficiente en la literatura. La incidencia de muerte súbita se ha informado como 1:1000 pacientes-año y a menudo se asocia con la administración de sedación o anestesia para cirugía cardíaca; esta tasa es de 25 a 100 veces mayor que en la población general de la misma edad.



5. FISIOPATOLOGÍA

En la década de 1990, surgieron pruebas convincentes que indican que el SW es un trastorno genético con un modo de herencia autosómico dominante. No se conoce que factores de riesgo no genéticos contribuyan a la aparición del SW.

Es causado por la pérdida patológica de la región crítica del SW (RCSW), una región de 1,55 a 1,83 Mb que abarca entre 25 y 27 genes codificadores de proteínas únicos en el cromosoma 7q11.23. La RCSW sufre con frecuencia reordenamientos debido a la presencia de duplicaciones segmentarias grandes y complejas denominadas repeticiones de bajo número de copias (RBC), que son muy similares entre sí y flanquean la RCSW. Las RBC se extienden por varios cientos de kilobases, están compuestas por genes y pseudogenes organizados en bloques distintos (designados A, B y C) y contienen tramos extensos con una identidad de nucleótidos >99%.

Los RBC median eventos de recombinación homóloga no alélica (RHNA) entre las secuencias de ADN altamente similares durante la meiosis, lo que resulta en una mayor tasa de eventos de variación del número de copias (CNV) de novo dentro de la región. La delección de SW ocurre comúnmente a través de RHNA entre secuencias del bloque B en orientación directa con respecto a la otra, y los puntos de corte específicos dependen del sitio preciso de RHNA. El evento recíproco (es decir, la duplicación de la misma área genómica) produce una condición conocida como síndrome de duplicación 7q11.23, que resulta en 3 copias de cada gen RCSW. La recombinación entre bloques B (RBC con la mayor identidad de nucleótidos) en una orientación invertida, en lugar de directa, da como resultado una inversión del segmento cromosómico intermedio. Esta inversión, que está presente en el 6-7% de la población general, no causa síntomas, pero parece aumentar la incidencia de reordenamientos meióticos posteriores. También se han observado otros reordenamientos específicos de RBC con una frecuencia más alta en los padres transmisores de niños con SW.

Siete genes (BAZ1B, VPS37D, STX1A, LIMK1, CLIP2, GTF2IRD1 y GTF2I) tienen una puntuación de probabilidad de intolerancia a la pérdida de función (pdF) de 0,9 o superior; lo que sugiere que sólo un subconjunto de los genes en el RCSW contribuye directamente al fenotipo (La puntuación pdF se calcula examinando la frecuencia de variantes de pérdida de función en una población; menos variantes de las esperadas se asocian con una puntuación más alta e implican una mayor probabilidad de patogenicidad). Es importante señalar que el gen con mayor respaldo para un papel en las consecuencias fenotípicas del Síndrome de Williams es el ELN, que tiene un pdF de 0. De manera similar, hay evidencia considerable que implica la eliminación de MLXIPL (pdF = 0,05) en los aspectos metabólicos del SW. Estos dos ejemplos resaltan la inadecuación de predictores como el pdF para identificar todos los genes patogénicos. A continuación, se ofrece una descripción general de las correlaciones genotipo-fenotipo mejor caracterizadas para los genes RCSW.

5.1 Gen ELN:

Se transcribe en tejidos que se estiran y retraen, como los pulmones, la piel y las arterias elásticas. Las personas con mutaciones puntuales de pérdida de función o delecciones intragénicas dentro de ELN tienen estenosis valvular supra aórtica



(EVSA) familiar asociado a ELN y desarrollan manifestaciones cardiovasculares que son indistinguibles de las encontradas en el SW. Además de la enfermedad vascular, las personas con insuficiencia de elastina tienen fibras elásticas cutáneas y pulmonares deterioradas, lo que conduce a una alteración de la mecánica tisular. Otras características comunes del tejido conectivo del SW también pueden estar relacionadas con la insuficiencia de elastina, como hernias periumbilicales o inguinales, voz ronca, aparición temprana de arrugas en la piel, formación atípica de cicatrices y fenotipos genitourinarios particulares.

5.2 *Modificación de la hipertensión mediada por elastina por el factor citosólico de neutrófilos 1 (NCF1):*

El factor citosólico de neutrófilos 1 (NCF1) se encuentra en el extremo telomérico del RCSW. Dos pseudogenes NCF1, NCF1B y NCF1C, están presentes en las RBC que flanquean la delección típica. Una delección que elimina el NCF1 se encuentra en aproximadamente el 50 % de los individuos con SW. La pérdida del NCF1 se ha asociado con una protección relativa contra la hipertensión y la rigidez vascular en individuos con SW y en modelos animales.

5.3 *GTF2I y GTF2IRD1, Factor de transcripción general 2-I (GTF2I) y el dominio de repetición GTF2I 1 (GTF2IRD1):*

Son genes parálogos (genes homólogos que tienen funciones diferentes) ubicados en oxi adyacentes en el extremo telomérico del RCSW. Codifican factores de transcripción y contribuyen a las características conductuales y del desarrollo típicas del SW. Desde un punto de vista fenotípico, los individuos con delecciones clásicas del RCSW y aquellos con delecciones más cortas que resultan en la pérdida de GTF2IRD1 y GTF2I62 típicamente muestran discapacidad intelectual, alto acercamiento social, desinhibición social, hipersociabilidad y dificultades en la comunicación social (pragmática). Por el contrario, los individuos con delecciones que conservan estos dos genes típicamente no muestran discapacidad intelectual ni estas características sociales. Curiosamente, los individuos con delecciones más cortas del SW que conservan GTF2I, pero eliminan GTF2IRD1 tampoco típicamente muestran discapacidad intelectual o hipersociabilidad, pero sí muestran un mayor acercamiento social a personas conocidas y dificultad para el lenguaje social tanto verbal como no verbal. Más evidencia del papel de la dosis del gen GTF2I en la capacidad intelectual proviene de una familia con una duplicación muy corta que afecta a GTF2I, pero no a GTF2IRD1. Todos los miembros de la familia con duplicación de GTF2I tenían discapacidad intelectual, mientras que la capacidad intelectual de aquellos con las dos copias habituales de GTF2I era promedio.



6. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El SW es un trastorno multisistémico con un patrón amplio y característico de afectación de ciertos órganos. El conocimiento y hallazgo de los signos y síntomas sugestivos son fundamentales, ya que la sospecha clínica constituye la base del diagnóstico, al no existir pruebas de screening neonatal para su detección precoz. Cabe destacar que la extensión y la distribución exacta de la afectación de los sistemas pueden variar considerablemente de un paciente a otro.

Características clínicas del SW:

6.1 Crecimiento: Las personas con SW pueden presentar retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer, con un déficit pondo-estatural que puede mantenerse hasta la etapa adulta, con una talla 10-15 cm menor que la talla diana que les corresponde. **(Anexo 1-4)**

6.2 Rasgos faciales: Fenotipo facial muy característico; estrechamiento bifrontal, epicantus, aumento de tejido periorbitario, iris estrellado y claro (azul, verde), nariz corta de punta bulbosa y antevertida, con raíz nasal aplanada, surco nasolabial largo y liso, boca ancha, labios gruesos y micrognatia leve. Las mejillas son protruyentes y caídas, con región malar poco desarrollada. En la infancia tienen perfil plano y los niños mayores cara fina y cuello largo **(Figura 1)**.

Figura 1. Rasgos faciales característicos de personas con SW



Fuente: Asociación Síndrome de Williams Paraguay

6.3 Manifestaciones dentarias: agenesia (ausencia de 1 o más dientes), microdoncia (dientes pequeños en forma de cono), dientes fusionados (puede ser completa cuando involucra la corona y raíz, o parcial cuando involucra solo la corona), diastema, taurodontismo (cámara pulpar más amplia), esmalte hipoplásico, dientes temporarios con retención prolongada y, maloclusiones dentarias **(Figura 2)**.



Figura 2. Alteraciones dentarias en SW



Descripción por orden de aparición: 1. Agnesia. 2. Taurodontismo. 3. Retención prolongada. 4. Microdoncia.
Fuente: Dr. Jorge Acuña, Dirección de Salud Bucodental, MSPyBS.

6.4 Manifestaciones musculoesqueléticas: Son frecuentes las hernias, tanto inguinales como umbilicales, que precisan una intervención en muchos casos en el primer año. Los dedos suelen ser cortos, con clinodactilia y uñas cortas y anchas. Presentan hipotonía global y laxitud articular o contracturas. En los niños mayores y adultos pueden observarse alteraciones de la columna vertebral: escoliosis, hipercifosis e hiperlordosis. Es típica una actitud postural con los hombros caídos, las rodillas semiflexionadas y una actitud cifótica.

6.5 Manifestaciones auditivas: Suelen presentar una hipersensibilidad a los sonidos, llegando a tener incluso algiacusia para determinados sonidos. También son frecuentes las otitis medias recurrentes en la infancia, si se presentan más de 4 otitis en 1 año pueden causar hipoacusia temporal o permanente si no es tratada adecuadamente afectando el desarrollo del habla, lenguaje y equilibrio. Debido al déficit de la elastina se puede producir una afectación del oído medio e interno desencadenando una hipoacusia neurosensorial en adolescentes y adultos.

6.6 Manifestaciones oculares: Además del iris estrellado y del color claro descrito anteriormente, pueden presentar estrabismo, anomalías de la visión binocular y alteraciones de la refracción (miopía, hipermetropía).

6.7 Manifestaciones renales y de vías urinarias: en el contexto de la arteriopatía por elastina, la arteria renal puede presentar estenosis, causante de enfermedad renovascular e hipertensión arterial secundaria. En casos raros, puede aparecer



nefrocalcinosis, secundaria a la hipercalcemia e hipercalciuria que se presenta en algunos pacientes. Las anomalías congénitas del tracto urinario se presentan hasta en el 30% de estas personas, abarcando anomalías en la posición, agenesia renal, displasia renal, divertículos vesicales, con posible disfunción vesical, los cuales aumentan la susceptibilidad de realizar infecciones urinarias a repetición.

6.8 Manifestaciones Cardiovasculares: En el 80% de los casos suelen detectarse anomalías cardíacas. En la mayoría aparece la estenosis aórtica supravalvular. Es frecuente la hipertensión arterial (50%), que puede comenzar en la infancia. Otras alteraciones son estenosis de las ramas pulmonares periféricas, estenosis valvular aórtica, válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta y prolapso de la válvula mitral. La tendencia a la estenosis vascular puede ser única o en múltiples localizaciones, incluyendo el arco aórtico, la aorta descendente y las arterias pulmonares, coronarias, renales, mesentéricas e incluso intracraneales. Las alteraciones intracardiacas (CIV, CIA) son infrecuentes, aunque la degeneración mixomatosa de las válvulas aórtica, mitral o ambas ocurren en algo más del 20% de los pacientes. La estenosis de los vasos izquierdos suele permanecer estable, aunque la obstrucción puede progresar especialmente durante los primeros 5 años de vida. Sin embargo, la obstrucción de la salida del ventrículo derecho, particularmente la estenosis arterial pulmonar periférica, se resuelve a menudo espontáneamente. La estenosis u oclusión de los orificios coronarios puede ocurrir en ausencia de estenosis aórtica supravalvular.

6.8.1 Estenosis supravalvular aórtica: Aproximadamente el 80% de niños con Síndrome de Williams padecen de estenosis supravalvular aórtica, puede presentarse en forma de reloj de arena o ser de un segmento largo (15%). Las estenosis graves requerirán intervención quirúrgica, son aproximadamente el 30%.

6.8.2 Estenosis pulmonar: La estenosis pulmonar y de ramas pulmonares son comunes en la infancia, pero a menudo mejora con el tiempo cuando se produce de forma aislada

6.8.3 Isquemia miocárdica por anomalías de arterias coronarias: Se puede manifestar como estenosis del ostium coronario, dilatación arterial u obstrucción del flujo de entrada de la arteria coronaria por la válvula aórtica, la cresta sinotubular o una combinación de ambos.

6.8.4 Síndrome de la aorta torácica: Puede incluir una coartación discreta en el istmo aórtico, pero también incluye un estrechamiento de un segmento largo que puede afectar la aorta desde la región supravalvular hasta el diafragma y más allá, aproximadamente una cuarta parte tendrá estenosis severa.

6.8.5 Estenosis de arteria renal: Generalmente se encuentra en el origen de las arterias renales, se demostraron que ≈40% de los pacientes con SW con hipertensión sistémica tienen RAS. Realizar una ecografía abdominal.

6.8.6 Síndrome de QT largo: Se ha informado de prolongación en el 13% de los individuos y puede contribuir al aumento del riesgo de muerte súbita.

El estrechamiento vascular y la hipertensión se consideran factores de riesgo fundamentales para complicaciones muy graves, aunque poco frecuentes en el SW, como la muerte súbita o el accidente cerebrovascular.



La monitorización cardíaca estrecha durante el primer año de vida está especialmente indicada, así como de los niveles de calcio sérico durante los dos primeros años de vida, y una cuidadosa planificación pre y postoperatoria debido al mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares durante la cirugía.

6.9 Manifestaciones gastrointestinales: En la primera infancia presentan con frecuencia dificultades alimentarias, con incoordinación de la succión-deglución, reflujo gastroesofágico, cólicos intestinales y fallo de medro, asociado a hipotonía de la musculatura orofaríngea. Es frecuente el estreñimiento y puede aparecer prolapso rectal. Se ha visto enfermedad celíaca asociada. Además, en muchos casos hay hernias, fundamentalmente inguinales.

6.10 Manifestaciones endocrino-metabólicas:

6.10.1 Hipercalcemia: por lo general, se presenta en forma transitoria en la infancia, aunque puede persistir toda la vida. Se describe con una frecuencia de 15%. Frecuentemente asintomática, y sus signos y síntomas son: presencia de irritabilidad o cólicos, vómitos, disminución del apetito, estreñimiento y calambres musculares. Pueden presentar hipercalciuria aislada o asociada a la hipercalcemia. La nefrocalcinosis es relativamente rara.

6.10.2 Disfunción tiroidea: hipotiroidismo, frecuentemente subclínico. El *hipotiroidismo subclínico* (15-30%) se acompaña frecuentemente de cierta hipoplasia tiroidea en la ecografía. El *hipotiroidismo clínico* es poco frecuente, así como la presencia de anticuerpos antitiroideos.

6.10.3 Diabetes mellitus: Se observa frecuencia de *resistencia a la insulina* entre (7 a 15%). La prevalencia de diabetes *mellitus* entre los pacientes con SW es inusualmente alta. Se recomienda la evaluación de niveles de resistencia insulínica en etapas iniciales, principalmente en niños con sobrepeso y obesidad.

6.10.4 Disminución de la densidad ósea: en el periodo de la adolescencia que requiere estudios de evaluación.

6.10.5 Trastornos del crecimiento: con un déficit que puede llegar a valores de -1,8 DS y aceleración puberal, que deben ser evaluados. Estos pacientes requieren evaluación con un especialista en endocrinología.

6.11 Manifestaciones neurológicas y del comportamiento:

6.11.1 Discapacidad intelectual: leve o moderada, con un CI medio de 60-70, alteración de los componentes del habla y el lenguaje (componentes específicos fonética, fonológica, morfosintaxis, semántica y pragmática) en la infancia. Las personas con SW tienen capacidad de aprendizaje y debe intervenir con apoyos educativos, cognitivos y lingüísticos. Tienen una buena memoria, sobre todo auditiva a corto plazo, aunque su capacidad de concentración es escasa.

6.11.2 Trastornos motores: se observa en el 80% de los pacientes y consiste en hipotonía global, incoordinación motora, alteración de la motricidad fina y en algunos casos hipertonia periférica. Los reflejos osteotendinosos profundos suelen estar aumentados. Pueden presentar clonus, signos extrapiramidales y cerebelosos (40- 70%) La RMN cerebral revela una reducción del 10-15% en el volumen cerebral, con cerebelo conservado.

6.11.3 Alteraciones de procesamiento de integración sensorial: hipersensibilidad o hiposensibilidad táctil, auditiva, olfativa, propioceptiva, interoceptiva y vestibular.



- 6.11.4 Perfil cognitivo y de conducta:** presentan alteraciones en las funciones cerebrales superiores, en las funciones ejecutivas, habilidades cognitivas visoespaciales, visoconstructivas, tempoespaciales y en el desarrollo gnóstico-prácticas.
- 6.11.5 Lenguaje:** presentan un retraso del lenguaje inicial, el cual tiende a recuperarse a los 3 o 4 años adquiriendo un lenguaje relativamente adecuado, con buena expresividad y ligeramente deficiente en contenidos. El CI verbal generalmente es superior al CI manipulativo.
- 6.11.6 Interacción social:** Falta de lectura del contexto social y ambiental por lo que prefieren la compañía de adultos, que actúan como facilitadores del entorno. tienen una personalidad muy sociable, entusiasta y son muy afectuosos, desinhibidos, pero con rigidez del pensamiento. No diferencian entre extraños y conocidos, tienen un fuerte impulso de acercarse a extraños.
- 6.11.7 Otras alteraciones:** niños, adolescentes y adultos con SW pueden presentar trastorno de ansiedad, fobias, trastorno por déficit de atención e hiperactividad o una combinación de ellos. También pueden tener problemas de sueño, así como mayor predisposición a convulsiones.



7. DIAGNÓSTICO

La sospecha diagnóstica se basa en las características fenotípicas, pero es conveniente la confirmación de la existencia de una deleción por métodos moleculares. Ello permite la confirmación diagnóstica, el seguimiento y asesoramiento genético apropiado.

Los métodos de laboratorio más utilizados para detectar la microdeleción 7q11.23 incluyen la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), la amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple (MLPA) y los análisis cromosómicos por microarrays (ACM).

El ACM es el único método que permite una correlación genotipo-fenotipo permitiendo un seguimiento personalizado del paciente, proporciona un mapeo de los límites de deleción y ofrece la capacidad de detectar deleciones atípicas e identifica eventos de variantes de número de copias (CNV) adicionales en otras partes del genoma.

En el periodo prenatal frente a un hallazgo de una cardiopatía con o sin restricción del crecimiento fetal, se puede realizar ACM de líquido amniótico o sangre de cordón umbilical (por cordocentesis o al momento del parto) que confirmará el diagnóstico de SW así como de todas las aneuploidias y microdeleciones conocidas.

Cuando se sospecha el diagnóstico de SW por primera vez, es necesario realizar una serie de exploraciones médicas y estudios complementarios según el esquema que se indica. (Anexo 5)

7.1 Examen clínico y neurológico

7.2 Valoración auxológica: crecimiento y otras mediciones antropométricas. (Anexo 1-4). Se recomienda utilizar curvas específicas de la población con SW.

7.3 Examen cardiológico, incluyendo valoración clínica, medida de la presión arterial en las cuatro extremidades y exploración mediante ecocardiografía-Doppler.

7.4 Examen oftalmológico (por si existe estrabismo o defectos de refracción)

7.5 Estudio del metabolismo del calcio: calcemia, fosfatemia, PTH, calciuria. Determinación del cociente Ca/Cr en una muestra de orina ocasional o calciuria en orina de 24 horas.

7.6 Estudio de la función renal: determinaciones en sangre (creatinina, urea, BUN, electrolitos, calcio, fósforo, magnesio, gasometría venosa) y orina (orina simple, calciuria, proteinuria, citraturia, electrolitos, magnesio en orina ocasional o de 24 horas). Ecografía renal y de vías urinarias.

7.7 Estudio de la función tiroidea

7.8 Valoración neuropsicológica: Desarrollo psicomotor, capacidad cognitiva, habilidades sociales y lenguaje



8. SITUACIONES DE EMERGENCIA

El SW presenta múltiples situaciones de emergencia, principalmente cardiovasculares, metabólicas, respiratorias y neurológicas. La identificación temprana y el manejo adecuado son cruciales para reducir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

8.1 EMERGENCIAS CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardíacas y vasculares son la principal causa de morbimortalidad en el Síndrome de Williams.

8.1.1 Muerte súbita: Asociada a prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares graves (como fibrilación ventricular) y edema agudo de pulmón. Puede desencadenarse en situaciones de estrés, fiebre, administración de fármacos contraindicados o anestesia general.

8.1.2 Crisis hipertensiva: La hipertensión arterial es frecuente a cualquier edad. Se asocia con estenosis de la arteria renal, coartación de la aorta o disautonomía. Puede causar encefalopatía hipertensiva, insuficiencia cardíaca aguda, infarto de miocardio o disección aórtica.

8.1.3 Colapso cardiovascular y choque cardiogénico: Puede ocurrir en pacientes con estenosis aórtica supravalvular grave o estenosis de arterias coronarias.

Factores desencadenantes:

- Infecciones graves
- Deshidratación
- Uso de fármacos vasodilatadores o anestesia
- Arritmias malignas

8.1.4 Isquemia miocárdica e infarto agudo de miocardio: Secundario a estenosis de arterias coronarias o crisis hipertensivas. Puede manifestarse como dolor torácico, dificultad para respirar o síncope o ser silente en algunos casos.

8.1.5 Edema agudo de pulmón: Secundario a insuficiencia cardíaca aguda o crisis hipertensivas. Se manifiesta con dificultad respiratoria severa, cianosis y sibilancias. Puede ser confundido con una crisis asmática.

8.1.6 Hipotensión grave y colapso circulatorio: Causado por infecciones severas, deshidratación, uso inadecuado de antihipertensivos o reacciones adversas a medicamentos. Puede llevar a hipoperfusión de órganos vitales y fallo multiorgánico.

8.2 EMERGENCIAS NEUROLÓGICAS

8.2.1 Convulsiones: Asociadas a hipercalcemia, hipoglucemia, fiebre o trastornos neurológicos subyacentes. Pueden manifestarse con pérdida de conciencia, movimientos involuntarios, rigidez muscular o estado postictal prolongado.



8.2.2 Accidente cerebrovascular (ACV): Puede ocurrir en pacientes con hipertensión severa o anomalías vasculares cerebrales. Se manifiesta con déficit neurológico focal, pérdida de conciencia o convulsiones.

8.2.3 Crisis de ansiedad severa con síntomas cardiovasculares: Puede simular un evento cardíaco y provocar inestabilidad hemodinámica. Se presenta con taquicardia, sensación de falta de aire, opresión torácica y sudoración.

8.3 EMERGENCIAS METABÓLICAS

8.3.1 Hipercalcemia severa: Se presenta con letargo, vómitos, deshidratación, crisis convulsivas y arritmias. Puede progresar a insuficiencia renal aguda.

8.3.2 Hipoglucemia severa: Puede ocurrir en algunos pacientes y causar alteración del estado de conciencia, crisis convulsivas y daño neurológico.

8.4 EMERGENCIAS RESPIRATORIAS

8.4.1 Obstrucción de la vía aérea: Puede ser causada por anomalías laríngeas, hiperreactividad bronquial o estenosis subglótica. Se manifiesta con estridor, dificultad respiratoria y cianosis.

8.4.2 Insuficiencia respiratoria aguda: Secundaria a infecciones pulmonares, edema agudo de pulmón o reacciones anafilácticas. Se manifiesta con hipoxia, taquipnea y uso de músculos accesorios.

8.5 EMERGENCIAS GASTROINTESTINALES

8.5.1 Dolor abdominal agudo: Puede deberse a isquemia mesentérica, vólvulo intestinal o pancreatitis.

8.5.2 Ileo paralítico o estreñimiento severo: Puede evolucionar a obstrucción intestinal con riesgo de perforación.

8.6 FACTORES DE RIESGO EN ESTOS PACIENTES QUE DEBEN SER CONSIDERADOS:

8.6.1 Uso de fármacos contraindicados: Medicamentos que prolongan el QT, inducen taquicardia o causan hipotensión (**TABLA 2**).

8.6.2 Infecciones graves: Pueden descompensar el estado cardiovascular y metabólico.

8.6.3 Deshidratación: Puede precipitar hipotensión severa y crisis metabólicas.

8.6.4 Estrés fisiológico: Cirugías, fiebre o eventos emocionales pueden desencadenar crisis hipertensivas o arritmias.

8.6.5 Complicaciones anestésicas: Los pacientes con Síndrome de Williams tienen alta sensibilidad a los anestésicos y pueden desarrollar: hipotensión severa, arritmias, colapso cardiovascular



Tabla 2. Fármacos que alargan el intervalo QT y presentan riesgo de desarrollar Torsades de Pointe (TdP).

| Riesgo definido de TdP (*) | Riesgo posible de Tdp (**) | Riesgo condicional de TdP (***) | Fármacos con riesgo especial (****) |
|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Amiodarona | Alfuzosina | Amantadina | Adenosina |
| Anagrelida | Apomorfina | Anfotericina B | Agomelatina |
| Azitromicina | Aripiprazol | Amisulpride | Bambuterol |
| Cilostazol | Arteminol + piperquina | Amitriptilina | Darunavir |
| Ciprofloxacino | Asenapina | Atazanavir | Ebastina |
| Citalopram | Atazanavir | Bendroflumetiazida | Espiramicina |
| Claritromicina | Bendamustina | Difenhidramina | Flufenazina |
| Cloroquina | Bortezomib | Doxepina | Formoterol |
| Clorpromacina | Capecitabina | Esomeprazol | Indacaterol |
| Disopiramida | Clomipramine | Fluoxetina | Lantano |
| Domperidona | Clozapina | Fluvoxamina | Lopinavir |
| Donepezilo | Crizotinib | Furosemida | Mizolastina |
| Dronedarona | Dabrafenib | Galantamina | Prucaloprida |
| Droperidol | Dasatinib | Hidroclorotiazida | Rupatadina |
| Eritromicina | Degarelix | Hidroxicloroquina | Salbutamol |
| Escitalopram | Dexmedetomidina | Indapacina | Salmeterol |
| Flecainida | Efavirenz | Itraconazol | Sildenafil |
| Fluconazol | Eribulina, mesilato | Ketoconazol | Terbutalina |
| Haloperidol | Famotidina | Lanzoprazol | Tadalafil |
| Levofloxacina | Flupentixol | Loperamida | Trospio |
| Levomepromazina | Granisetron | Metoclopramida | Vernakalant |
| Levosulpiride | Imipramina | Metronidazol | Vinflunina |
| Metadona | Lapatinib | Olanzapina | |
| Ondansetron | Lenvatinib | Omeprazol | |
| Oxiplatino | Leuprorelina | Pantoprazol | |
| Pentamidina | Litio | Paroxetina | |
| Pimozida | Mifepristona | Posaconazol | |
| Procainamida | Mirabegron | Quetiapina | |
| Roxitromicina | Nicardipino | Ranolazina | |
| Sulpiride | Nilotinib | Ritonavir | |
| Terlipresina | Norfloxacino | Sertralina | |
| Vandetanib | Ofloxacino | Solifenacina | |
| | Oxitocina | Torasemida | |
| | paliperidona | Trazodona | |



| | | | |
|--|--|----------------------------|--|
| | Pasireotida Pazopanib Perfenazina Prometazina Retigabina Rilpivirina Saquinavir Sertindol Sorafenib Sunitinib Tacrolimus Tamoxifeno Telitromiasa Tetrabenazina Tiaprida Tizanidina Trimipramina Vardenafilo Vemurafenib Venlafaxina | Voriconazol Ziprasidona | |
|--|--|----------------------------|--|

Referencias:

Riesgo definido de TdP(*): la evidencia apoya que estos fármacos alargan el intervalo QT y tienen riesgo de causar TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas.

Riesgo posible de TdP(**): la evidencia apoya que estos fármacos pueden causar prolongación del intervalo QT, pero no hay evidencias suficientes de que tengan riesgo de causar TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas.

Riesgo condicional de TdP(***): la evidencia apoya que estos fármacos alargan el intervalo QT y aumentan el riesgo de TdP, pero sólo en determinadas circunstancias (dosis excesivas, interacciones con otros fármacos, etc.).

Fármacos con riesgo especial (****): se deben evitar en pacientes con Síndrome de QT largo congénito.

Fuente: Fármacos que prolongan el intervalo QT. Bol Ter Andal 2017; 32 (2): 6-12. DOI 10.11119/BTA2017-32-02



9. TRATAMIENTO

El SW es una condición sistémica que afecta a diversos órganos y aparatos, por ello es necesario que la persona con SW sea evaluada por varios especialistas para garantizar el manejo multidisciplinario de las posibles complicaciones.

No existe un tratamiento específico para esta patología, y su tratamiento se centra en las diferentes manifestaciones clínicas y complicaciones intercurrentes.

La atención inicial suele centrarse en el retraso del crecimiento, la hipercalcemia o la reparación de la lesión cardíaca.

El rendimiento escolar, la fisioterapia, el manejo de la hiperactividad, la terapia ocupacional y el papel que el niño tendrá en la sociedad son cuestiones a largo plazo que deben abordarse de forma continua.

La orientación acerca de la prevención secundaria y terciaria, es esencial para ayudar a los padres a prepararse para las necesidades futuras de los niños con SW.

9.1 Procedimientos quirúrgicos:

9.1.1 Cirugía cardiovascular (en especial de aorta): La intervención quirúrgica se lleva a cabo más comúnmente para EVSA. La intervención transcatóter se usa más comúnmente para el PAS periférico. Aquellos cuyo intervalo QTc sugiera una prolongación (≥ 440 milisegundos) deben ser derivados a un cardiólogo pediátrico. Colocación de marcapasos.

9.1.2 Otros procedimientos quirúrgicos: procedimientos odontológicos, hipoplasia de mandíbula, cirugía de escoliosis, estrabismo.

9.2 Tratamiento farmacológico:

9.2.1 Aspecto cardiovascular:

9.2.1.1 Hipertensión arterial: β bloqueantes, furosemida, espironolactona, otros antihipertensivos (captopril o clonidina pueden ser usados en urgencias).

9.2.1.2 Arritmias: Anticoagulantes (verificar INR en crisis sanguínea). En caso de ciclos menstruales muy abundantes producto de anticoagulación, considerar el uso de anticonceptivos.

9.2.1.3 En pacientes que reciben anticoagulación, evitar la toma de medicamentos que empeoren la funcionalidad plaquetaria (aspirina, ibuprofeno, etc.) y evitar, de ser posible, inyecciones intramusculares. En caso de traumatismos considerar hemorragias internas, solicitar estudios por imágenes.

9.2.2 Hipercalcemia: Corticoides o bisfosfonatos (en hipercalcemia persistente). Evitar suplementos con Vitamina D y los suplementos de la dieta.

9.2.3 Procedimientos quirúrgicos: En caso de extracciones dentales u otros procedimientos odontológicos instrumentados: considerar profilaxis antibiótica con amoxicilina 50 mg/kg (máximo 2 g) 1 hora antes del procedimiento.



10. SEGUIMIENTO

Se recomienda el manejo multidisciplinario, consensuado y colaborativo, a lo largo de la vida.

Además de los controles médicos, es importante para las personas con SW mantener un estilo de vida saludable, participar de actividades físicas, como natación u otro deporte, tanto individual o colectivo, así como de actividades lúdico-formativas, como lo son aquellas relacionadas con la música y otras.

10.1 Edad 0-2 años:

10.1.1 Examen clínico completo.

10.1.2 Valoración del crecimiento y estado nutricional en relación a las tablas de referencia para el SW.

10.1.3 Pesquisa de trastornos gastrointestinales: reflujo esofágico, malabsorción, enfermedad celíaca.

10.1.4 Evaluar presencia de hernias inguinales

10.1.5 Valoración del desarrollo psicomotor

10.1.6 Consulta con cardiología: que incluye toma de pulsos y tensión arterial en extremidades.

10.1.7 Consulta con oftalmología.

10.1.8 Examen auditivo

10.1.9 Realización y seguimiento de análisis laboratoriales según resultados previos.

10.1.10 Prevención y tratamiento del estreñimiento con dieta rica en fibra.

10.1.11 Se recomienda la no utilización de suplementos que contengan vitamina D.

10.1.12 Inicio de un programa de estimulación y seguimiento.

10.1.13 Apoyo psicológico a la familia.

10.2 Edad 2- 5 años:

10.2.1 Examen clínico anual o según frecuencia requerida por cada especialista en casos particulares.

10.2.2 Valoración del crecimiento y estado nutricional en relación a las tablas de referencia para el SW.

10.2.3 Exclusión de la presencia de prolapso rectal.

10.2.4 Visita cardiológica anual y medición de tensión arterial.

10.2.5 Examen oftalmológico y auditivo anual.

10.2.6 Valoración de posibles contracturas articulares que precisen fisioterapia.

10.2.7 Visita ortopédica si hay alteraciones articulares

10.2.8 Realización y seguimiento de análisis laboratoriales según resultados previos, en sangre y orina.

10.2.9 Tratamiento o prevención del estreñimiento con dieta rica en fibra.

10.2.10 Valoración del desarrollo psicomotor con coeficiente intelectual, continuar con el programa de tratamiento multidisciplinar de estimulación. Intervenir sobre las habilidades lingüísticas y visuoespaciales.

10.2.11 Apoyo psicológico a las familias.



10.3 Edad 5 a 18 años:

- 10.3.1** Examen clínico anual completo, con toma de pulsos y presión arterial en los 4 miembros.
- 10.3.2** Valoración del crecimiento (tablas específicas) y desarrollo psicomotor.
- 10.3.3** Consulta odonto-estomatológica a los 8 años y luego seguimiento según requiera.
- 10.3.4** Consulta cardiológica con periodicidad dependiendo de la lesión.
- 10.3.5** Examen oftalmológico y auditivo anual.
- 10.3.6** Consulta ortopédica si hay alteraciones de la columna.
- 10.3.7** Estudio de la función renal y del metabolismo del calcio anual, o antes si se desarrollan síntomas.
- 10.3.8** Mantenimiento de un programa de estimulación y seguimiento.
- 10.3.9** Ayuda a la escolarización, refuerzo educativo.
- 10.3.10** Apoyo psicológico a la persona y a su familia.
- 10.3.11** Asesoramiento sobre problemas de conducta, temperamento, interacción con compañeros.
- 10.3.12** Valoración psicológica y/o psiquiátrica si hay un estado de ansiedad excesivo, insomnio, otros trastornos de comportamiento, rasgos autistas o depresión.
- 10.3.13** Evaluar e intervenir en caso de déficit de atención e hiperactividad que dificulta el aprendizaje.
- 10.3.14** Consulta con el anestesiólogo en el momento que se pueda requerir cirugía (cardíaca, de hernias u otra).
- 10.3.15** En la adolescencia: discutir el diagnóstico con el paciente, realizar orientaciones sobre salud sexual, independencia en la vida cotidiana, proyecto de vida.

10.4 Mayores de 18 años:

- 10.4.1** Continuar con iguales controles durante la vida adulta, con frecuencia anual o cada 2 años, con examen dirigido a nuevos síntomas y complicaciones si lo hubiere.
- 10.4.2** Examen clínico completo con toma de pulsos y presión arterial en los cuatro miembros (anual o cada dos años).
- 10.4.3** Consulta odonto-estomatológica según se requiera.
- 10.4.4** Consulta cardiológica de revisión (periodicidad dependiendo de la lesión).
- 10.4.5** Examen oftalmológico ocasional.
- 10.4.6** Consulta ortopédica si hay alteraciones de columna.
- 10.4.7** Control de la función renal y del metabolismo del calcio cada 4 años.
- 10.4.8** Mantenimiento de un programa de estimulación y seguimiento.
- 10.4.9** Ayuda para la integración social y laboral.
- 10.4.10** Valoración psicológica o psiquiátrica según necesidad



11. MANEJO ANESTÉSICO

En el transcurso de su vida es posible que estos pacientes deban someterse a distintos procedimientos de diagnósticos como estudios radiológicos o quirúrgicos por sus distintas afectaciones por ejemplo cateterismo cardíaco, cirugía de estenosis aórtica supravalvular, drenajes o diábolos por otitis media recurrente, problemas dentales, corrección de estrabismo, reparación de hernias abdominales, etc. En este sentido, la preocupación fundamental surge del riesgo incrementado de muerte súbita en relación con la anestesia general o la sedación. Otra característica que agrega interés es el curso rápidamente declinante y la refractariedad a las medidas de RCP habituales. La prevención de esta complicación comienza por una rigurosa evaluación prequirúrgica, valoración de la indicación quirúrgica, de sus beneficios y potenciales riesgos.

Se recomienda que todo procedimiento quirúrgico de pequeño o gran porte sea realizado en sala de operaciones, considerando que no son pacientes ambulatorios

11.1 Valoración prequirúrgica: interrogatorio, examen físico, estudios de laboratorio e imágenes

- 11.1.1 Evaluación preoperatoria, al menos una semana antes al procedimiento electivo.
- 11.1.2 Recoger los antecedentes familiares y personales de reacciones adversas a fármacos, especialmente anestésicos, e historia de intervenciones quirúrgicas previas.
- 11.1.3 Coordinar toda la información clínica con los distintos especialistas.
- 11.1.4 Discutir los beneficios y riesgos de la intervención.
- 11.1.5 Firma del Formulario de Declaración de Consentimiento Informado según lo establece el “Protocolo de aplicación del Consentimiento Informado”.
- 11.1.6 Valoración cardiovascular: síntomas y signos de posible afectación cardíaca.
- 11.1.7 ECG dentro del mes al procedimiento.
- 11.1.8 Ecocardiograma transtorácico en caso de requerirlo.
- 11.1.9 Consulta cardiológica de acuerdo a los requerimientos del paciente.
- 11.1.10 Otras pruebas diagnósticas (ergometría, eco-stress, Holter, cateterismo) se solicitarán sobre bases individuales y en forma consensuada.
- 11.1.11 Valoración de la vía aérea: escala de Mallampati, distancia tiroentoniana, apertura oral, flexión cervical, considerar una vía aérea difícil.
- 11.1.12 Valoración cognitivo-emocional y neurológica.



- 11.1.13** Valoración endócrina: síntomas o signos clínicos que hagan sospechar alguna endocrinopatía. Determinar niveles de calcio sérico, hormonas tiroideas y glucemia.
- 11.1.14** Valoración de la función renal: determinaciones de urea, creatinina y análisis de orina.

11.2 Técnica anestésica:

La elección de la técnica anestésica (sedación, general, neuroxial, locorregional) debe adecuarse al procedimiento requerido por el paciente prestando especial atención al balance miocárdico entre el aporte y la demanda de oxígeno, utilizando distintos fármacos en dosis tituladas que compensen eventualmente sus efectos y mantengan los parámetros fisiológicos dentro de estrechos márgenes de variación, evitando que se produzcan arritmias e hipotensión. Los fármacos utilizados:

- 11.2.1** Sedación preanestésica con midazolam, dexmedetomidina por distintas vías de administración.
- 11.2.2** Inducción anestésica con un opioide (fentanilo, remifentanilo) más un hipnótico (etomidato, midazolam, propofol).
- 11.2.3** Mantenimiento anestésico con gases halogenados (sevoflurano, isoflurano).
- 11.2.4** Relajación muscular electiva con BNM no despolarizantes (rocuronio, vecuronio).
- 11.2.5** Tanto la intubación y extubación deben realizarse en un plano anestésico adecuado.

11.3 Monitorización

- 11.3.1** ECG 5 derivaciones
- 11.3.2** Presión Arterial no invasiva: controles seriados, pre, intra y postoperatorio en 4 miembros.
- 11.3.3** Pulsioximetría.
- 11.3.4** Capnografía (opcional en casos de sedación leve a moderada).
- 11.3.5** Monitoreo TOF (Train-of-Four) de la parálisis muscular (en caso de usar bloqueantes neuromusculares)
- 11.3.6** El Índice Biespectral (BIS) es opcional
- 11.3.7** En cardiopatías vasculares (CCV) o grupos de alto riesgo: monitorización invasiva (PVC, PA, PCP, GC) y ecocardiografía transesofágica.

11.4 Recomendaciones generales para tomar en cuenta durante la anestesia al paciente con SW:

- 11.4.1** Realizar la anestesia para pacientes con SW en un centro especializado que cuente con cardiólogos e intensivista pediátrico y unidad de terapia intensiva.
- 11.4.2** Indicar el ingreso hospitalario temprano el día de la cirugía y limitar el ayuno con ingesta de líquidos hasta 30 minutos antes del procedimiento (máximo 1 vaso pequeño de agua) o iniciar fluidoterapia intravenosa de mantenimiento, especialmente en pacientes menores de cinco años.
- 11.4.3** Programar el caso en el primer turno quirúrgico. Para reducir la ansiedad, pueden utilizarse técnicas farmacológicas y no farmacológicas. Se recomienda premedicación con benzodiazepinas.



- 11.4.4 Mantener en quirófano un ambiente silencioso y ameno, considerando el estado neurológico del paciente.
- 11.4.5 Permitir al paciente llevar consigo materiales de apego, o elementos de comunicación.
- 11.4.6 Pasar a cuidados intensivos una vez terminado el procedimiento para monitorización continua por 24hs.

12. SIGNOS DE ALARMA y MANEJO EN ESTABLECIMIENTOS DE SALUD.

12.1 Signos de Alarma a tener en cuenta en un Establecimiento de Salud:

- 12.1.1 Palpitaciones, disnea, síncope, deterioro del sensorio y/o dolor precordial: Considerar isquemia endocárdica
- 12.1.2 Alteración en arterias coronarias: iniciar protocolo de infarto agudo de miocardio y realizar ECG y enzimas cardíacas.
- 12.1.3 Estenosis supravalvular aórtica: ecocardiografía con evaluación de gradientes, posible hipertrofia ventricular y anomalías del movimiento de la pared). Esta también puede provocar edema agudo de pulmón (radiografía de tórax).
- 12.1.4 Alteraciones en el QT o arritmias ventriculares: solicitar ECG y realizar manejo conservador con medicamentos.
- 12.1.5 Prolongación del intervalo QT y taquicardia como efecto secundario de medicaciones (Ver Tabla 2): antidepresivos, antibióticos como quinolonas, amiodarona, haloperidol, etc. Ante la presencia de taquicardia, iniciar terapia con betabloqueadores y ARA II.
- 12.1.6 Ante signos de focalización considerar isquemia cerebral: solicitar TAC cerebral y, de confirmarse, iniciar protocolo acorde

12.2 Atención médica pre-hospitalaria y derivaciones

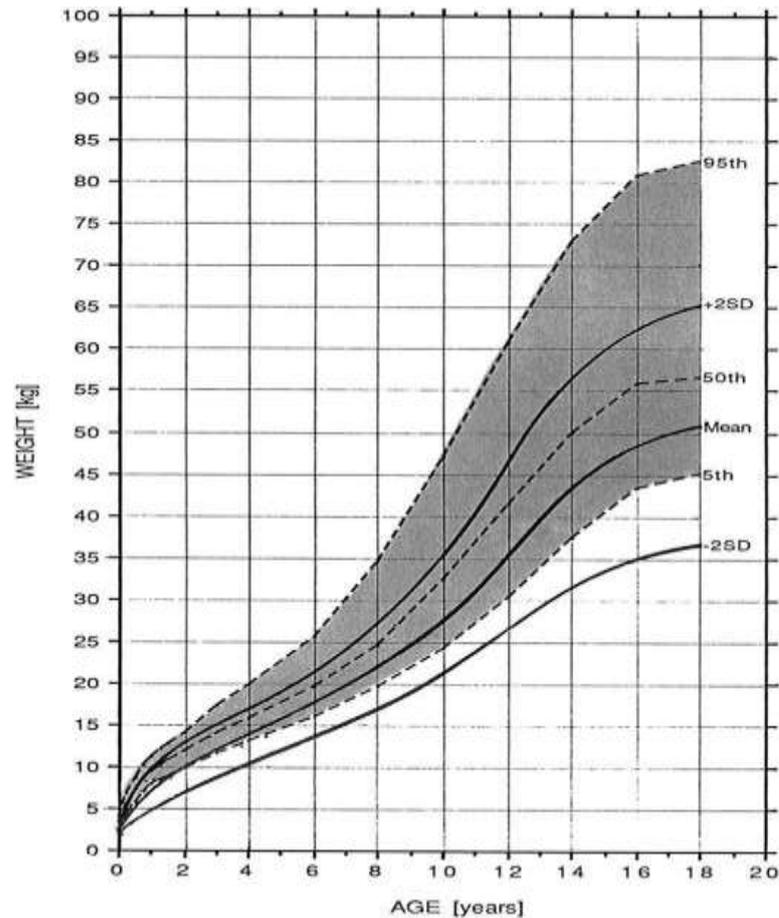
- 12.2.1 Organizar el traslado hacia el hospital teniendo en cuenta el nivel de complejidad y capacidad resolutive, asesorando al equipo sanitario, especialmente al equipo de atención cardiovascular.
- 12.2.2 Utilizar protocolos de reanimación cardiopulmonar en ambulancia.
- 12.2.3 Comunicar con antelación al equipo del hospital de referencia, sobre la llegada del paciente y su patología.
- 12.2.4 Hospitalizar al paciente, considerar ingreso en UTI para estabilización.
- 12.2.5 Ante hemorragias en pacientes anticoagulados, aun las que impresionan leves (como las de la cavidad oral o nasal) presionar con firmeza con una gasa o paño para controlar el sangrado. No quitar la gasa si el sangrado filtra a través de esta, agregar otra por encima y continuar presionando con firmeza.
- 12.2.6 Luego del alta hospitalaria, indicar nuevos controles por equipo tratante de cabecera.



13. ANEXOS

Anexo 1.

Tabla de peso para mujeres con SW

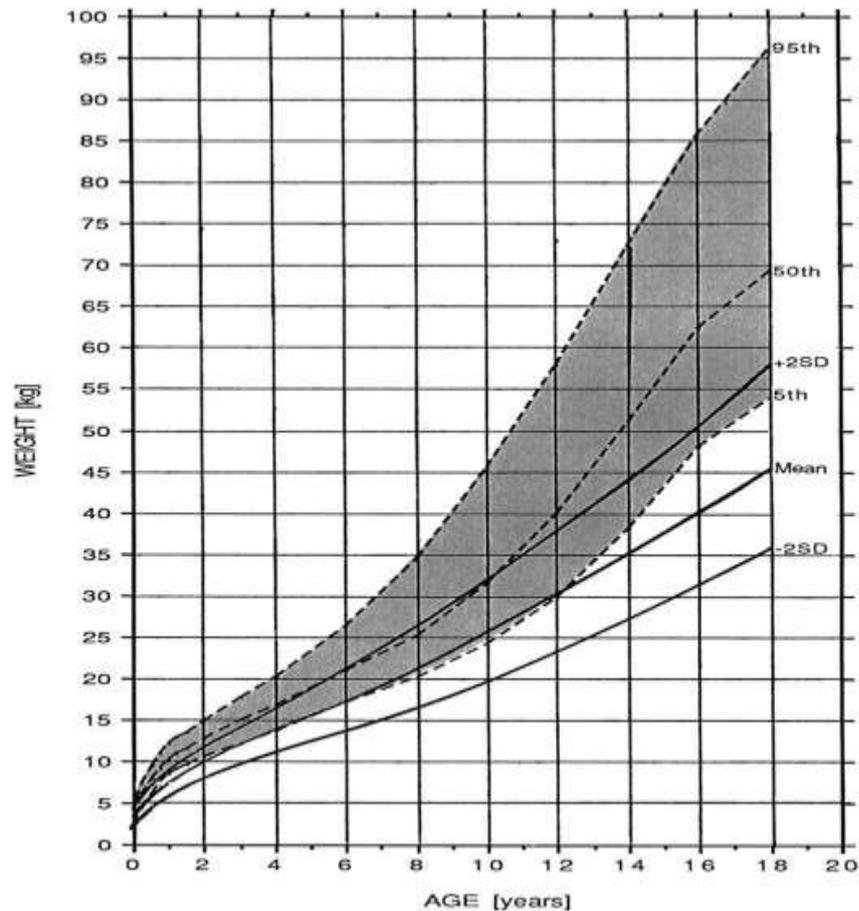


Peso para mujeres con Síndrome de Williams. Curvas normales = líneas discontinuas; pacientes afectados = líneas continuas. Reimpreso con permiso de: Saul RA, Geer JS, Seaver LH, Phelan MC, Sweet KM, Mills MS. *Referencias de crecimiento: del tercer trimestre a la edad adulta*. Greenwood, SC: Centro genético de Greenwood; 1998.



Anexo 2.

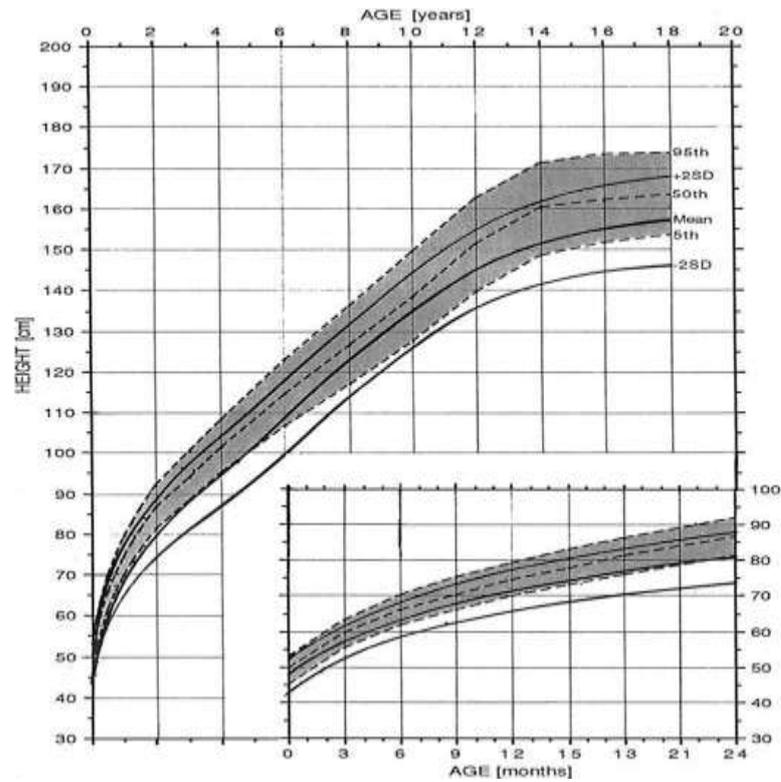
Tabla de peso para hombres con SW



Peso para hombres con Síndrome de Williams. Curvas normales = líneas discontinuas; pacientes afectados = líneas continuas. Reimpreso con permiso de: Saul RA, Geer JS, Seaver LH, Phelan MC, Sweet KM, Mills MS. *Referencias de crecimiento: del tercer trimestre a la edad adulta*. Greenwood, SC: Centro genético de Greenwood; 1998



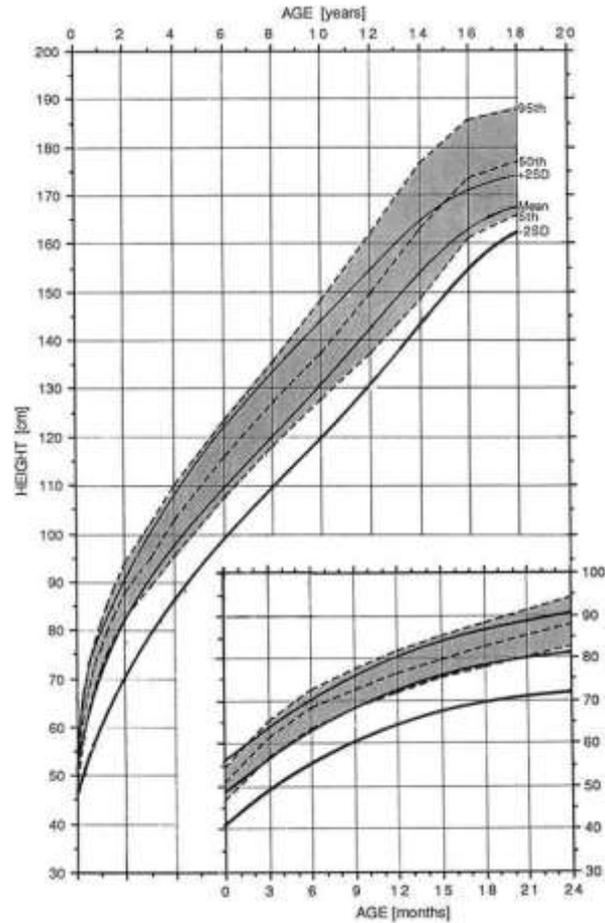
Anexo 3: Tabla de altura para mujeres con SW



Altura para mujeres con Síndrome de Williams. Curvas normales = líneas discontinuas; pacientes afectados = líneas continuas. Reimpreso con permiso de: Saul RA, Geer JS, Seaver LH, Phelan MC, Sweet KM, Mills MS. *Referencias de crecimiento: tercer trimestre hasta la edad adulta*. Greenwood, SC: Centro genético de Greenwood; 1998.



Anexo 4: Tabla de altura para hombres con SW



Altura para hombres con Síndrome de Williams. Curvas normales = líneas discontinuas; pacientes afectados = líneas continuas. Reimpreso con permiso de: Saul RA, Geer JS, Seaver LH, Phelan MC, Sweet KM, Mills MS. *Referencias de crecimiento: tercer trimestre hasta la edad adulta*. Greenwood, SC: Centro genético de Greenwood; 1998.



Anexo 5:

Evaluación clínica según edad

| Edad | Al diagnóstico | 0-2 años | 2-5 años | 5 -18 años | >18 años |
|--------------------------------|---|---|--|--|---|
| Rutina | Exploración física con toma de PA en 4 extremidades. | Examen físico a los 0, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18 y 24 meses, con toma de PA en las 4 extremidades. | Control de salud anual con PA en 4 extremidades | Control de salud anual con PA en 4 extremidades | Control de salud anual con PA en 4 extremidades |
| Examen físico | Somatometría (curvas de crecimiento para SW) | Somatometría (curvas SW) | Somatometría | Somatometría | Somatometría |
| Valoración | <ul style="list-style-type: none"> Cardiológica Oftalmológica Neurología <p>Anotar características clínicas en la tabla de puntuación de diagnóstico clínico para SW</p> | <ul style="list-style-type: none"> Cardiológica Neurológica y estimulación temprana. Oftalmológica Bucodental Auditiva Nefrológica Deglutoria | <ul style="list-style-type: none"> Cardiológica según requerimientos Neurológica anual Oftalmológica anual ORL a los 3 años de edad Bucodental Auditiva Nefrológica | <ul style="list-style-type: none"> Cardiológica Neurológica Oftalmológica ORL Bucodental a los 6 años y continuar anualmente. Salud Mental Infantil Juvenil, si TDAH, ansiedad Endócrino: pubertad adelantada Valorar obesidad e intolerancia a los hidratos de carbono. | <ul style="list-style-type: none"> Cardiológica Neurológica Oftalmológica ORL Bucodental anual Salud Mental Infanto-Juvenil: trastornos de ansiedad Valorar obesidad e intolerancia a los hidratos de carbono. |
| Pruebas complementarias | <p>FISH Williams (del 7q11.23)</p> <p>Sangre: Glucosa, calcio, fósforo, urea, creatinina, TSH, T4L y anticuerpos de celiaquía (si > de 1 año)</p> <p>Índice Ca/Cr en orina.</p> <p>Eco-doppler renal.</p> <p>Ecografía cerebral si < 1 año</p> <p>Pot. Evocados Auditivos de Tronco (PEATC)</p> | <p>Sangre: Glucosa, calcio, fósforo, urea, creatinina, TSH, T4L a los 12 y 24 meses.</p> <p>Anticuerpos de celiaquía (en > 1 año)</p> <p>Índice Ca/Cr en orina a los 12 y 24 meses.</p> <p>Eco-doppler renal.</p> <p>Ecografía cerebral</p> <p>PEATC</p> | <p>Sangre: Glucosa, calcio, fósforo, urea, creatinina, TSH, T4L y anticuerpos de celiaquía cada 2 años.</p> <p>Índice Ca/Cr en orina cada 2 años</p> <p>Eco doppler renal cada 2 años.</p> <p>PEACT/ Audiometría</p> | <p>Sangre: Glucosa, calcio, fósforo, urea, creatinina, TSH, T4L y anticuerpos de celiaquía cada 2 años.</p> <p>Índice Ca/Cr en orina cada 2 años.</p> <p>Eco-doppler renal cada 2 años</p> <p>Audiometría</p> | <p>Sangre: Glucosa, calcio, fósforo, urea, creatinina, TSH, T4L y anticuerpos de celiaquía cada 5 años.</p> <p>Índice Ca/Cr en orina cada 5 años</p> <p>Eco-doppler renal cada 2 años.</p> |



ANEXO 6

SEGUIMIENTO CARDIOVASCULAR: es uno de los puntos más importantes en un paciente con SW.

| | | | |
|------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| Examen Físico | Cada 3 meses hasta el primer año | Cada año desde los 1 año hasta los 5 años | Luego cada 2 años en adelante |
| Presión Arterial en los 4 Miembros | Con cada visita hasta la adolescencia | | |
| ECG | En cada visita para evaluar QTc | | |
| ECG ambulatorio de 24 hs | A los 1 año de edad | Cada año hasta los 5 años de edad | Luego cada 2 años |
| Ecocardiografía | En la presentación | Una vez al año hasta los 5 años | Luego según sea necesario |
| Tomografía RMN de la aorta | En caso de EASV grave; considerar imágenes de cabeza y cuello | | |
| Ecografía Renal | En caso de HTA o soplos abdominales | | |
| Eco Doppler de las carótidas | Si presenta soplos carotídeos | | |



14. BIBLIOGRAFÍA

1. Kozel BA, Barak B, Kim CA, Mervis CB, Osborne LR, Porter M, Pober BR. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 17;7(1):42. doi: 10.1038/s41572-021-00276-z. PMID: 34140529; PMCID: PMC9437774.
2. Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17: 269-71.
3. Morris, C. A., Braddock, S. R. *Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. Pediatrics*. 2020;145(:2) e20193761. doi:10.1542/peds.2019-3761.
4. Thomas Collins R, II, Cardiovascular Disease in Williams Syndrome. *Circulation* Volume 127, Issue 21, 28 May 2013; 2125-2134. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000064.
5. Mainwaring RD, Collins RT 2nd, Patrick WL, Martin E, MacMillen KL, Hanley FL. Surgical repair of coronary artery ostial stenosis in patients with Williams and elastin arteriopathy syndromes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Jul;162(1):212-219. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.08.070. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32977964.
6. de Oliveira KMK, Simões LO, Dos Santos AM, Steiner CE. Clinical Findings in a Series of Thirty Eight Patients with Williams-Beuren Syndrome. *Cytogenet Genome Res*. 2024;164(3-4):139-147. doi: 10.1159/000540941. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39159616.
7. Dadlani GH, Mercado C, Roberts V, Blackwelder H, Erickson K, et al Cardiovascular screening in Williams syndrome, *Progress in Pediatric Cardiology*, Volume 58, 2020,101267, ISSN 1058-9813. doi:10.1016/j.ppedcard.2020.101267.
8. Genereviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>
9. williams jc, Barratt-Boyes bg, Lowe JB. Estenosis aórtica supralvalvular. *Circulación*. 1961;24:1311.
10. Strømme PAG, Bjornstad PG, Ramstad k. Estimación de la prevalencia del Síndrome de Williams. *J Niño Neurol*. 2002;17(4):269–271.
11. Fármacos que prolongan el intervalo QT. *Bol Ter Andal* 2017; 32 (2): 6-12. DOI 10.11119/BTA2017-32-02



15. RESOLUCION MINISTERIAL

Misión: Generar el cumplimiento de los recursos de gestión, asistencia, financiamiento y promoción de atención de salud con el fin de lograr la cobertura universal, bajo el enfoque de protección social, en el marco del Sistema Nacional de Salud.



Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Resolución S.G. N° 333.-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL A NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE WILLIAMS; Y SE DISPONE SU IMPLEMENTACIÓN EN TODAS LAS INSTITUCIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

Asunción, 02 de junio de 2025

VISTO:

La nota DGPS N° 223/2025, de fecha 27 de mayo de 2025, por la cual la Dirección General de Programas de Salud pone a consideración del Viceministerio de Atención Integral a la Salud y Bienestar Social, la "Guía de Atención Integral a Niños, Niñas y Adolescentes con Síndrome de Williams", con el objetivo de posibilitar el acceso a un diagnóstico precoz y al manejo terapéutico oportuno y adecuado de dicha condición médica de origen genético; y

CONSIDERANDO:

Que la Constitución de la República del Paraguay dispone en su Artículo 4°. Del Derecho a la Vida - "El derecho a la vida es inherente a la persona humana. Se garantiza su protección, en general, desde la concepción. Queda abolida la pena de muerte. Toda persona será protegida por el Estado en su integridad física y psíquica, así como en su honor y reputación. La Ley reglamentará la libertad de las personas para disponer de su propio cuerpo, sólo con fines científicos o médicos", en su Artículo 54. De la Protección al Niño: "La familia y el Estado tienen la obligación de garantizar al niño su desarrollo armónico e integral, así como el ejercicio pleno de sus derechos protegiéndolo contra el abandono, la desnutrición, la violencia, el abuso, el tráfico y la explotación. Cualquier persona puede exigir a la autoridad competente el cumplimiento de tales garantías y la sanción de los infractores. Los derechos del niño, en caso de conflicto, tienen carácter prevaleciente", en su Artículo 68. encomienda al Estado paraguayo la protección y promoción de la salud como derecho fundamental de la persona y en interés de la comunidad, lo cual fundamenta la obligación del Estado de implementar políticas para la protección y promoción de la salud de los ciudadanos, especialmente en lo relacionado con la prevención y tratamiento de enfermedades asociadas al consumo de tabaco, y en su Artículo 69. enuncia que se promoverá un sistema nacional de salud que ejecute acciones sanitarias integradas, con políticas que posibiliten la concertación, la coordinación y la complementación de programas y recursos del sector público y privado.

Que la Ley N° 836/1980, Código Sanitario, establece: "Artículo 3°. El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, es la más alta dependencia del Estado competente en materia de salud y aspectos fundamentales del bienestar social, Artículo 4°. "La autoridad de Salud será ejercida por el Ministro de Salud Pública y Bienestar Social, con la responsabilidad y atribuciones de cumplir y hacer cumplir las disposiciones previstas en este Código y su reglamentación", Artículo 14. "La salud del grupo familiar es derecho irrenunciable que se reconoce a todos los habitantes del país. El Estado promoverá y realizará las acciones necesarias en favor de la salud familiar", Artículo 22. "El Estado por su parte, protegerá y asistirá sanitariamente al niño desde su concepción hasta la mayoría de edad" y Artículo 40. "El Ministerio dictará las medidas relativas al control de las enfermedades crónicas no transmisibles, que puedan constituir problemas de salud pública".

Que la Ley N° 5.732/2016 "De la creación del Programa Nacional de Detección Neonatal y su ámbito de aplicación", dispone: en su Artículo 1°. "Todos los recién nacidos en el país tienen derecho a la detección neonatal para el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de patologías que representen una amenaza de enfermedad grave,

Página 1 de 3

Visto: En el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, el día 02 de junio de 2025, en la ciudad de Asunción, Paraguay, a las 10:00 horas, se reunió el Consejo de Ministros para la aprobación de la presente resolución, la cual fue aprobada por mayoría de votos.





Nota: Generalidad de cumplimiento de las Funciones de gestión, conducción, implementación y supervisión de servicios de salud con un fin de promover la equidad y universalidad del acceso a servicios de salud, en el marco del Sistema Nacional de Salud.



Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Resolución S.G. N° 333 -

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL A NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE WILLIAMS; Y SE DISPONE SU IMPLEMENTACIÓN EN TODAS LAS INSTITUCIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

Asunción, 02 de junio de 2025

discapacidad física, afectación del desarrollo o incluso la muerte” y en su Artículo 3º. “Todas las instituciones públicas y privadas que integren el Sistema Nacional de Salud donde se realizan partos y ofrecen servicios de salud para recién nacidos deberán implementar el Programa Nacional de Detección Neonatal según las reglamentaciones y disposiciones de la autoridad de aplicación”.

Que la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño, ratificado por la República del Paraguay por Ley N° 57/90, menciona en su Artículo 6º. “2. Los Estados Partes garantizarán en la máxima medida posible la supervivencia y el desarrollo del niño”. Asimismo, en su Artículo 24 destaca que “Los Estados Partes reconocen el derecho del niño al disfrute del más alto nivel posible de salud y a servicios para el tratamiento de las enfermedades y la rehabilitación de la salud. Los Estados Partes se reforzarán por asegurar que ningún niño sea privado de su derecho al disfrute de esos servicios sanitarios”; 2. Los Estados Partes asegurarán la plena aplicación de este derecho y en particular, adoptarán las medidas apropiadas para: a) Reducir la mortalidad infantil y en la niñez, b) Asegurar la prestación de la asistencia médica y la atención sanitaria que sean necesarias a todos los niños, haciendo hincapié en el desarrollo de la atención primaria de salud; f) Desarrollar la atención preventiva de la salud, la orientación a los padres y la educación y servicios en materia de planificación de la familia (...)”.

Que la “Política Nacional de Salud 2015 – 2030”, aprobada por Decreto N° 4.541/20, sostiene que la búsqueda del acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud, en el marco de garantizar el ejercicio del derecho a la salud, se debe caracterizar por crear condiciones para: a. Mejorar e incrementar la disponibilidad de recursos y servicios públicos de salud, así como de integrar programas específicos dirigidos a atender la comunidad, la familia y las personas, de acuerdo con las necesidades y prioridades identificadas, y b. Crear condiciones de accesibilidad a servicios de salud a todos y todas sin discriminación alguna, reduciendo progresivamente las barreras geográficas, económicas, administrativas, y culturales, cumpliendo con el mandato constitucional y del código sanitario, de gratuidad de los servicios, y proporcionando a la población la información necesaria para el cuidado de su salud y la elegibilidad de los servicios que requiera.

Que en concordancia con lo preceptuado en el Artículo 242 de la Constitución de la República del Paraguay, el Decreto N° 21.376/1998, en su Artículo 19, dispone que compete al Ministro de Salud Pública y Bienestar Social ejercer la administración de la Institución; y en su Artículo 20, establece las funciones específicas del Ministro de Salud Pública y Bienestar Social, en el numeral 6) la de ejercer la administración general de la Institución como Ordenador de Gastos y responsable de los recursos humanos, físicos y financieros, y en el numeral 7) le asigna la función de dictar resoluciones que regulen la actividad de los diversos programas y servicios, reglamente su organización y determine sus funciones.

Que la Dirección General de Asesoría Jurídica a través del Dictamen A.J. N° 742, de fecha 29 de mayo de 2025, ha emitido su parecer favorable a la firma de la presente Resolución.



Página 2 de 3

Nota: Se en el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, el fin de promover la equidad y universalidad del acceso a servicios de salud, en el marco del Sistema Nacional de Salud, con un fin de promover la equidad y universalidad del acceso a servicios de salud, en el marco del Sistema Nacional de Salud.





Plan de Gobierno y cumplimiento de las funciones de recibir, conducir, desarrollar y promover los servicios de salud con el fin de asegurar la cobertura universal, bajo el enfoque de promoción social, en el marco del Sistema Nacional de Salud.



Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Resolución S.G. N° 333-

POR LA CUAL SE APRUEBA LA GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL A NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE WILLIAMS; Y SE DISPONE SU IMPLEMENTACIÓN EN TODAS LAS INSTITUCIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

Asunción, 02 de junio de 2025

POR TANTO, en ejercicio de sus atribuciones legales;

**LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL
RESUELVE:**

- Artículo 1°.** Aprobar la **Guía de Atención Integral a Niños, Niñas y Adolescentes con Síndrome de Williams**, la cual forma parte, como anexo de la presente Resolución.
- Artículo 2°.** Disponer la implementación y aplicación de la Guía de Atención Integral a Niños, Niñas y Adolescentes con Síndrome de Williams en todas las instituciones que forman parte del Sistema Nacional de Salud.
- Artículo 3°.** Encomendar a la Dirección General de Programas de Salud la supervisión del cumplimiento de la presente Resolución, a través del Programa Nacional de Detección Neonatal, y a la Dirección General de Desarrollo de Servicios y Redes de Salud, su socialización.
- Artículo 4°.** Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.

**DRA. MARÍA TERESA BARÁN WASILCHUK
MINISTRA**



/ms/ibm
SIMESE N° 60.373/25.



GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL
A NIÑOS, NIÑAS
Y ADOLESCENTES CON
SÍNDROME DE WILLIAMS
2025



**GOBIERNO DEL
PARAGUAY**

**MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA Y
BIENESTAR SOCIAL**



DIRSINA
Dirección de Salud Integral
de la Niñez y la Adolescencia

