

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Hospital General Docente "Martín Chang Puga",
Nuevitás, Camagüey

HIPERTERMIA MALIGNA

Dr. Carlos Vilaplana Santaló,¹ Dr. Oscar Duménigo Arias² y Dra. Adis del Carmen Rodríguez Gregorich³

RESUMEN

La hipertermia maligna es un desorden hipermetabólico de los músculos esqueléticos, caracterizado por hipercalcemia intracelular y consumo rápido de adenosín trifosfato; esta condición se desencadena por la exposición a 1 o más agentes anestésicos precipitantes incluidos halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano y el succinilcolina. Los síntomas de esta afección pueden presentarse en el quirófano o en la Unidad de Cuidados Posanestésicos y se caracteriza por aparición súbita de taquicardia, taquipnea, hipertensión, hipercapnia, hipertermia, acidosis y rigidez musculoesquelética. El dantroleno atenúa la elevación del calcio intracelular y puede ser administrado de forma profiláctica o inmediatamente que se sospeche el diagnóstico. Con el objetivo de conocer las bases fisiopatológicas de este síndrome y las pautas de tratamiento más empleadas se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica.

DeCS: HIPERTERMIA MALIGNA/quimioterapia; HIPERTERMIA MALIGNA/terapia; HIPERTERMIA MALIGNA/fisiopatología; ANESTESIA GENERAL/efectos adversos.

HISTORIA

La hipertermia maligna (HM), también conocida como fiebre maligna, hiperpirexia maligna y/o fiebre anestésica, es un síndrome hipermetabólico que ocurre en pacientes genéticamente susceptibles tras la exposición a un agente anestésico desencadenante.¹

Los primeros que llamaron la atención sobre este estado fueron los ingleses *Denborough* y *Lowell* en 1960, los cuales observaron que 10 de entre 38 familiares de un enfermo que casi pereció de hipertermia durante una anestesia general con óxido nitroso, oxígeno y halotano, habían muerto durante el proceso anestésico. Todos estos pacientes habían recibido dietil éter o

¹ Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación.

² Residente de 1er. año en Cirugía General.

³ Especialista de I Grado en Pediatría.

cloruro de etilo, y estas administraciones se asociaron con una hiperpirexia repentina y convulsiones. Se sugirió que los pacientes podrían haber heredado un gen dominante portador de susceptibilidad a este estado. La anestesia espinal posteriormente administrada a un miembro de esta familia que se sabía era susceptible a la anestesia no produjo efectos adversos.^{2,3}

Antes de 1960 los anestesiólogos habían reconocido que determinados pacientes piréticos, en particular niños pequeños tóxicos y deshidratados, mostraban una tendencia al desarrollo de convulsiones durante la anestesia general; estas convulsiones que presentaban una elevada mortalidad, a menudo estaban asociadas con la administración de dietil éter, casi siempre en ambientes húmedos y cálidos. Sin embargo, el estado descrito por *Denborough* y *Lowell* no parecía estar relacionado, pero sí asociado, con un repentino aumento de los iones de calcio (Ca) en el mioplasma de un individuo afectado cuando se expuso al agente causante.^{2,3}

FISIOPATOLOGÍA

Estudios que se realizaron en la década del 80 permitieron aclarar los mecanismos fisiopatológicos de este estado, y lo definen como un síndrome hipermetabólico que ocurre en pacientes genéticamente susceptibles tras la exposición a un agente anestésico desencadenante, y se mencionan como agentes causales con mayor frecuencia de asociación el halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano y el succinilcolina.¹⁻¹⁶

Se cree que el síndrome se debe a un desorden genético hereditario de carácter autosómico dominante al nivel del cromosoma 19, que produce alteraciones en los canales receptores de rianodina, lo cual

implica una disminución de la recaptación del Ca por el retículo sarcoplásmico, necesaria para la terminación de la contracción muscular. En consecuencia se mantiene la contracción muscular con los consiguientes signos de hipermetabolismo que incluyen taquicardia, acidosis, hipercarbia, hipoxemia e hipertermia.⁶

ANTECEDENTES Y FORMAS DE PRESENTACIÓN

En la actualidad es aún difícil la identificación de los pacientes susceptibles, pues se carece de pruebas sensibles y específicas para el diagnóstico; los métodos predictivos más utilizados son la prueba de contractilidad muscular con cafeína y/o rianodina y la biopsia muscular, pero ninguno de ellos se consideran excluyentes.^{6,7}

Se sugiere por tanto realizar un interrogatorio minucioso en busca de antecedentes familiares y/o personales que sugieran susceptibilidad, tales como: fiebres no explicadas, convulsiones febriles, muerte durante la anestesia, enfermedades musculoesqueléticas y neuromusculares raras del tipo de la disfrofia muscular de Duchenne, el síndrome de King-Denborough, la miopatía de las fibrillas centrales y el síndrome neuroléptico maligno. Es importante señalar que pueden producirse episodios de hiperpirexia maligna en enfermos susceptibles que han sufrido exposiciones previas a los agentes desencadenantes sin incidentes, completamente sanos sin antecedentes de ningún tipo, e incluso en pacientes con pruebas predictivas y biopsia muscular negativas.⁶⁻¹²

Los primeros síntomas de hipertermia maligna habitualmente se producen en el quirófano, pero pueden retrasarse hasta que el paciente llega a la sala de cuidados posanestésicos.^{1-3,16}

Clínicamente comienza con un estado de inestabilidad cardiovascular caracterizado por la aparición repentina de una taquicardia inexplicable que no responde al tratamiento habitual, pues está directamente relacionada con el aumento de la temperatura corporal que en los primeros minutos puede pasar inadvertida e incluso estar ausente, hasta que aparecen las alteraciones de la ventilación con los consiguientes signos de acidosis, hipoxemia, hiperpotasemia y arritmias ventriculares que alertan al anestesiólogo e incluso al cirujano de que pueden observar cambios en la coloración de la sangre con gran diferencia entre el CO₂ en sangre venosa, mixta y arterial y aumento de la tensión de los planos musculares, que en ocasiones llega a ser una verdadera rigidez y el paciente adopta una posición de opistótonos, elemento de gran importancia en este cortejo sintomático que puede aparecer incluso en presencia de bloqueo neuromuscular, signo que muchos consideran patognomónico de esta afección cuando aparece asociado con la hiperpirexia en un paciente durante o después de la anestesia general.⁸⁻¹⁴

Entre las complicaciones que ensombrecen el diagnóstico se han reportado además hipoglicemia severa, mioglobi-nuria secundaria a rhabdomiolisis, alteración de las enzimas hepáticas, insuficiencia renal aguda, coagulopatías, hemorragias cerebrales y alteraciones de la función cerebral.^{8,9,13}

TRATAMIENTO

El tratamiento de una crisis de HM requiere un rápido y coordinado esfuerzo de los anestesiólogos, cirujanos y demás asistentes una vez que el diagnóstico se sospeche, por tanto se sugiere tomar una serie de medidas encaminadas a discontinuar el

proceder anestésico, combatir la hipoxemia y la acidosis, controlar la temperatura corporal y contrarrestar las posibles complicaciones; para ello se aconseja:^{9,16,17}

- Interrumpir inmediatamente la anestesia y la cirugía.
- Hiperventilar al paciente con O₂ al 100 %.
- Administrar dantroleno de 1 a 2,5 mg/kg intravenosa (IV), dosis que deberá repetirse cada 5 ó 10 min hasta una dosis total de 10 mg/kg, aunque debe administrarse más si persisten los síntomas.
- Administrar Na CO₂ de 2 a 4 mEq/kg, IV, y en dosis mayores si así lo sugiere el pH arterial y la Pa CO₂.
- Controlar la temperatura corporal mediante varias formas de enfriamiento activo.
- Mantener la diuresis con manitol 25 g, IV, furosemida 20 mg, IV y un aporte de líquido IV abundante.
- Mantener un cuidadoso monitoreo del paciente y continuar el tratamiento hasta que él esté estable y posteriormente hasta que desaparezca el riesgo de nuevos episodios.

El dantroleno es un relajante muscular de acción rápida que impide la liberación de iones de Ca desde el retículo sarcoplásmico, de esta manera disminuye la espasticidad, se normaliza la función muscular y, finalmente, se revierten los cambios metabólicos. Anteriormente la mortalidad por HM era casi del 80 %, pero con más información y la disponibilidad del dantroleno, la mortalidad ha bajado al 10 % en los países desarrollados.¹⁷

Los reportes más recientes que abordan el tratamiento de los pacientes con antecedentes personales y/o familiares de HM abogan por el uso profiláctico del dantroleno pre, trans y posoperatorio, independientemente del método anestésico que se em-

plee, a razón de 75 mg diarios por vía oral 3 días antes de la intervención, 25 mg como medicación preanestésica, 1,2 mg/kg endovenoso en dosis única durante el acto quirúrgico y 0,6 mg/kg de igual forma en el posoperatorio inmediato.¹⁸

Sin embargo, el uso de éste durante los episodios de HM, aunque existen dosis preestablecidas anteriormente mencionadas, no ha sido limitado aún, pues existen casos bien documentados donde la dosis abortiva

ha alcanzado los 42 mg/kg y viceversa, donde con tan sólo 1 mg/kg los enfermos pudieron salir del episodio agudo satisfactoriamente.^{9,19}

Otros autores revisados reportan excelentes resultados con el uso de anestésicos catalogados como inocuos en estos pacientes, tales como: anestésicos locales del grupo amida, benzodiazepinas y relajantes musculares no despolarizantes, sin el uso del dantroleno profiláctico.^{12,18,20,21}

SUMMARY

Malignant hyperthermia is a hypermetabolic disorder of the skeletal muscles, characterized by intracellular hypercalcemia and rapid consumption of adenosine triphosphate. This condition appears as a result of the exposure to 1 or more precipitating anesthetic agents, including halothane, enflurane, isoflurane, desflurane, sevoflurane and succinylcholine. The symptoms of this affection may be present in the operating room or in the Unit of Postanesthetic Care and it is characterized by the sudden appearance of tachycardia, tachypnea, hypertension, hypercapnia, hyperthermia, acidosis and musculoskeletal rigidity. Dantrolene attenuates the elevation of intracellular calcium and may be prophylactically administered or as soon as the diagnosis is suspected. In order to know the physiopathological basis of this syndrome and the most used treatment patterns, an exhaustive bibliographic review was made.

Subject headings: MALIGNANT HYPERTHERMIA/therapy; MALIGNANT HYPERTHERMIA/physiopathology; ANESTHESIA, GENERAL/adverse effects.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merli GJ, Bell RD. Tratamiento preoperatorio del paciente quirúrgico con enfermedad neurológica. Consulta Preoperatoria. Clin Med NorTEAM 1987;71:516-17.
2. Churchill-Davidson HC, Wylie WD. Anestesiología. La Habana: Científico-Técnica, 1986; t 2:703-5.
3. Thornton JA. Trastornos neurológicos y musculares. En: Cecil Gray T, Nunn JF, Utting JE. Anestesia General. La Habana: Científico-Técnica, 1986; t2:823-5.
4. Steer B. Procesos médicos poco usuales. En: Stevens JA. Preparación para la anestesia. La Habana: Científico-Técnica, 1986:213.
5. Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. Anesth Analg 1993;77(2):297-304.
6. Allen GC. Malignant hyperthermia and associated disorders. Curr Opin Rheumatol 1993;5(6):719-24.
7. O'Flynn RP, Shutack JG, Rosenberg H, Fletcher JE. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients. And update on management and diagnosis. Anesthesiology 1994;80(6):1228-33.
8. Bichel T, Canivet JL, Damas P, Lamy M. Malignant hyperthermia and severe hypoglycemia after reexposure to halothane. Acta Anaesthesiol Belg 1994;45(1):23-7.
9. Raines D, Chang SP, Patafio O. Problemas intraanestésicos. En: Davinson JK, Eckhardt WF, Perese DA. Procedimientos de anestesia clínica del Massachusetts General Hospital. 2 ed. Barcelona: Masson-Little Brown, 1995: 232-54.
10. Prielipp RC, Coursin DB. Applied pharmacology of common neuromuscular blocking agents in critical care. New Horizons 1994;1(2):34-47.

11. Semmler A, Rieger C, Lesinski R. A case report of malignant hyperthermia in a 14 month old boy. *Anesthesiol Reanim* 1994;19(1):21-2.
12. Abballe C, Primieri P, De Cosmo G. The use of subarachnoid bupivacaine analgesia in malignant hyperthermia susceptible subjects. A clinical case report. *Minerva Anesthesiol* 1993;59(6):335-8.
13. Burns AP, Hopkins PM, Hall G, Pusey CD. Rhabdomyolysis and acute renal failure in unsuspected malignant hyperpyrexia. *Q J Med* 1993;86(7):431-4.
14. Romero NB, Nivoche Y, Lunardi J, Bruneau B, Cheval MA, Hillaide D, et al. Malignant hyperthermia and central core disease: analysis of two families with heterogeneous clinical expression. *Neuromuscul Disord* 1993;3(5-6):547-51.
15. Merino C. Indicaciones, contraindicaciones y criterios de elección de los anestésicos halogenados. *En: Actualizaciones en Anestesiología y Reanimación*. Barcelona: MCR, 1988:49-78.
16. Rosenberg H, Seilman D, Fletcher J. Certain inherited disorders enhanced or instigated by drug administered by anesthesiologist. *En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:589-613.
17. Instantáneas. Síndrome de la hipertermia maligna. *Med Interam* 1997;16(7):412-3.
18. Goto S, Ogata K, Fujie T, Fugigaki T, Nakamura H, Yukinari T. Caesarean section in a patient with past history of fulminant malignant hyperthermia. *Masui* 1993;42(2):271-5.
19. Blank JW, Boggs SD. Successful treatment of an episode of malignant hyperthermia using a large dose of dantrolene. *J Clin Anesth* 1993;5(1):69-72.
20. Thiel A, Wagner M, Behr R, Hempelmann G. Anesthesia in familial hyperkalemic periodic paralysis. *Anasth Intensivmed Notf Schmerzther* 1993;28(2):125-7.
21. Allen GC, Byford LJ, Shamji FM. Anterior mediastinal mass in a patient susceptible to malignant hyperthermia. *Can J Anaesth* 1993;40(1):46-9.

Recibido: 27 de septiembre de 2000. Aprobado: 23 de noviembre de 2000.

Dr. *Carlos Vilaplana Santaló*. Lugareño No. 25, entre Arango y Agramonte, Nuevitas, Camagüey.