



Horizonte Médico

ISSN: 1727-558X

horizonte_medico@usmp.pe

Universidad de San Martín de Porres

Perú

Enciso Nano, Jorge

Revisión bibliográfica actualizada de la Hipertermia Maligna

Horizonte Médico, vol. 7, núm. 1, junio, 2007, pp. 47-55

Universidad de San Martín de Porres

La Molina, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=371637115006>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Revisión bibliográfica actualizada de la Hipertermia Maligna

CURRENT BIBLIOGRAPHIC REVIEW OF MALIGNANT HYPERTERMIA

Dr. Jorge Enciso Nano ¹

HIPERTERMIA MALIGNA

INTRODUCCIÓN

Desde 1960, año en que la Hipertermia Maligna (HM) fue identificada como tal, se ha venido sucediendo una mayor comprensión de este síndrome. Aunque revisando la literatura ya se describieron casos a principios de siglo, el primer caso identificado y registrado según Barash (5) fue por Denborough y Novel. Ocurrió en un sujeto con tendencia familiar (dos familiares fallecieron durante anestesia general con éter). Se trataba de un joven de 21 años que temía someterse a anestesia general por esos antecedentes familiares. Los temores del joven estaban plenamente sustentados pues por aquellas fechas la incidencia de mortalidad en la HM alcanzaba el 70-90% según revisiones retrospectivas de Kaus y Rockoff (1994), según refiere Miller (6).

El mayor conocimiento de la HM, y la introducción del dantroleno en su terapéutica, ha derivado hacia un hecho importante: la disminución llamativa de la mortalidad, especialmente desde la década de los años 80. La evolución seguida en su conocimiento no ha ido pareja en todos los lugares. Así, en países como los Estados Unidos, se han desarrollado programas y se han establecido asociaciones como la MHAUS (Malignant Hypertermia Association of the United Status) para su conocimiento, prevención, protocolos de anestesia y manejo de la HM.

No olvidemos que aún hoy la HM se debe considerar una emergencia anestésica. Se ha avanzado mucho en su conocimiento y en las medidas de reconocimiento precoz (por ejemplo el uso de la capnografía) así como en las medidas de mantenimiento de la vida en caso de una crisis. Esto ha derivado a que si se produce una crisis y esta es diagnosticada y tratada prontamente, las posibilidades de recuperación total se aproximan al 100%.

En el año 1977 presenté un trabajo de esta patología anestésica que fue publicado en la Revista Oficial de la Facultad de Medicina Humana "Horizonte Médico". Vol. 1 N° 21997 (3)

Debo mencionar que en aquel entonces, se tenía conceptos no tan claros y avanzados en cuanto a la: Etiopatogenia, Incidencia, Cuadro Clínico; y algunos avances en cuanto al tratamiento de este Cuadro Nosológico que es la Hipertermia Maligna. Es por eso que como Anestesiólogo y Docente Universitario que soy ha sido mi inquietud preparar el presente trabajo haciendo una Revisión Bibliográfica muy prolífica de este Síndrome Grave desde mi primera publicación hasta la fecha; para actualizar conceptos y estar mejor preparados para su reconocimiento precoz, y así tener éxito en cuanto a su tratamiento.

DEFINICIÓN

Se define como un síndrome de carácter hereditario, raro, que afecta fundamentalmente al músculo esquelético. Cuando acontece tiene lugar un hipermetabolismo desencadenado por la alteración aguda, del equilibrio del calcio en el sarcoplasma de la célula muscular. Esta alteración tiene lugar como consecuencia, de la exposición a determinados fármacos, fundamentalmente usados en el entorno de la anestesia general, como los relajantes despolarizantes y cientos de anestésicos halogenados.

La interferencia que estos fármacos ocasiona, inicia un brusco aumento del calcio iónico y tiene lugar una cascada de reacciones metabólicas que deplecionan las reservas musculares del AIP, se activa de forma constante el mecanismo de la contractibilidad y de las fosfolipasas de membrana. Si no se detiene al inicio, se hace irreversible y llega a destruirse el sarcolema de las fibras musculares.

EPIDEMIOLOGÍA

Según las diferentes fuentes y las variaciones geográficas, hay disparidad de criterios en torno a la incidencia de esta grave dolencia. Se trata de un cuadro que sin tratamiento tiene una mortalidad anestésica muy alta en pacientes jóvenes y aparentemente sanos. Las incidencias registradas oscilan entre 1:10.000 y 1:50.000 actos anestésicos. La incidencia

¹ Profesor de Anestesiología de la Facultad de Medicina USMP

media en niños es algo más alta y se describe una tasa de 1:15.000. Si nos referimos a las formas fulminantes, la incidencia desciende hasta 1:250.000. La mayor incidencia aparece en la población infantil y de adultos jóvenes. Se ha encontrado que existe un mayor número de casos en el sexo masculino. Se ha encontrado también que la frecuencia más alta tiene lugar en el curso de cirugía sobre malformaciones músculoesqueléticas como el estrabismo, la hernia, la escoliosis, cirugía plástica, criotorquidia y cirugía dental. Las formas más graves se han descrito en casos de cirugía traumatológica de urgencia.

FISIOPATOLOGÍA

Se trata de un trastorno hereditario del músculo estriado que, cuando se expone a determinados fármacos anestésicos, sufre una incapacidad de la membrana del retículo sarcoplásmico para secuestrar el calcio, con lo que se altera el proceso de la excitación-contracción (8).

En un episodio agudo de HM los agentes anestésicos "gatillo" (halotano, succinilcolina) parecen que interfieren con la reentrada del calcio en el retículo sarcoplásmico tras la contracción muscular. Este proceso que envuelve al ión calcio es la base de todos los síntomas clínicos observados durante la crisis.

En un individuo normal, el calcio juega un importante papel en la capacidad celular para proporcionar la contracción muscular. Cuando se estimula neuralmente la fibra muscular el calcio se libera del retículo sarcoplásmico. Este retículo es un sistema de túmulos situados a lo largo de las fibras musculares esqueléticas. Los túmulos inician y controlan el proceso de la contracción. Cuando el potencial de acción atraviesa las membranas de las fibras musculares, el retículo sarcoplásmico transmite el potencial de acción al interior de la fibra muscular.

La fibra muscular se compone de miofibrillas que a su vez poseen filamentos gruesos (miosina) y filamentos delgados (actina). Además dos moléculas de proteínas. (troponina y tropomiosina) se disponen a lo largo de la banda de actina. La troponina a su vez se compone de tres subunidades: TnT, TnI y TnC. La TnT se une fuertemente a la tropomiosina que cubre los lugares en que la actina se une a la miosina. La subunidad TnI se une a la actina y la TnC se une al calcio. El complejo troponina-tropomiosina reprime la interacción de la miosina con la actina y por ello mantiene el músculo en estado de reposo.

Al liberarse los iones de calcio del retículo sarcoplásmico al citoplasma circundante, estos iones difunden hacia el total

de las fibras musculares. Una vez que los iones de calcio se han liberado la contracción muscular continuará tanto tiempo como se mantengan altas las concentraciones de los iones de calcio en el fluido del sarcoplasma. En las paredes del retículo sarcoplásmico se localiza una bomba de calcio continuamente activa. Bajo dicha bomba existe un canal de liberación del calcio que se conoce como receptor de rianodina. La bomba extrae el calcio del sarcoplasma de vuelta a las cavidades del retículo sarcoplásmico.

El calcio también juega un papel significativo en otras funciones celulares. Entre las más importantes están la unión y activación de la fosfoquinasa que regula el metabolismo anaeróbico y la producción de energía; y regulando la resíntesis mitocondrial del ATP. La relajación muscular normal ocurre cuando los iones de calcio son removidos desde el sarcoplasma hacia el retículo.

Durante una crisis de HM los agentes anestésicos interfieren con la reentrada de calcio en el retículo sarcoplásmico. Estos niveles de calcio anormalmente altos mantienen la contracción muscular, la rigidez y conducen a un estado de hipermetabolismo. Se piensa que una anormalidad en el canal de liberación del calcio, el receptor de rianodina, es el enlace para iniciar el episodio de hipertermia maligna.

En este sentido y siguiendo con los estudios realizados sobre la fibra muscular de los sujetos susceptibles de sufrir HM se ha podido investigar sobre la implicancia de otros elementos de tipo receptor en el camino común hacia el que las mutaciones, en cualquiera de las diferentes proteínas, incluyendo el receptor de rianodina, pueden volver a una persona susceptible a un episodio de HM. Así encontramos que el RNA mensajero y/o su expresión funcional de una subunidad específica del canal del sodio (llamada SkM2) se encontró en la biopsia muscular de varios individuos que eran susceptibles de HM y no así en los sujetos control no susceptibles. De cualquier manera esto aún se sigue investigando. (9)

A través de esta cadena de sucesos y los papeles que el calcio juega en la producción de energía, el desembolso de energía pronto excede a la producción. Así la integridad de la membrana del sarcolema no puede mantenerse más tiempo y se generan picos en los niveles de calcio en el músculo, mientras la CPK, el potasio y la mioglobina salen fuera de la fibra muscular.

Básicamente y cualquiera que sea la causa que motiva la crisis de hipertermia, lo que ocurre durante una crisis de HM es un gran aumento en el consumo de oxígeno frente a un aporte insuficiente de energía, que origina un incremento en la producción de ácido láctico por la vía anaerobia, acidosis

sis metabólica y respiratoria, aumento de la permeabilidad celular, rigidez muscular y estimulación del sistema nervioso simpático. Tiene lugar una situación fisiopatología muy similar a lo que es la isquemia tisular, acumulándose gran cantidad de radicales libres. El consumo de oxígeno llega a triplicarse en el momento de máximo metabolismo.

Todo esto nos va a explicar la hipertermia, es decir el aumento de la temperatura, y que es consecuencia de la estimulación del metabolismo anaeróbico, de la glucolisis intensa que libera gran cantidad de energía, de la neutralización de los iones hidrógeno, de la hidrólisis de los ésteres fosfatos de alta energía y del transporte de iones.

En el sistema cardiovascular, diversas funciones se van a ver alteradas desde el comienzo. Las principales manifestaciones de los hechos expuestos van a ser la taquicardia así como diversas arritmias. Más adelante puede aparecer hipotensión. Se ha podido observar que la fibra muscular miocárdica no muestra alteración en la producción de lactato ni en la liberación de potasio.

A nivel hepático no se reconocen grandes alteraciones, pero se constata un aumento de la glucogenolisis debido al aumento de las catecolaminas endógenas, desencadenándose hiperglicemia.

El sistema nervioso se ve alterado de forma secundaria debido a la acidosis, el aumento de la temperatura y la hipercaliemia.

El riñón puede mostrar graves alteraciones en su funcionamiento. La mioglobinuria importante que se produce en cantidad puede conducir a la oliguria o a la anuria; esto ocurre por efecto de bloqueo o taponamiento de la membrana basal de la barrera glomerular de filtración por la mioglobina.

Estos eventos hacen que a nivel sanguíneo hallemos hipercaliemia, hipercalcemia, mioglobinemia descenso del ATP y aumento de la CPK.

ETIOLOGÍA

Como ya se ha comentado la HM consiste en un grupo de desórdenes hereditarios que se caracteriza por el incremento de la temperatura en respuesta a determinados agentes anestésicos inhalados o relajantes musculares, más notablemente la succinilcolina. Se ha investigado el cuerpo genético de la base de esta enfermedad y se han constatado al menos dos o tres genes. En una de las formas de la enfermedad en las que la herencia es autonómica dominante, los individuos están normales entre las crisis, aunque algunos tienen ele-

vación de la creatínfosfoquinasa (CPK). La incidencia de esta forma autonómica dominante es de 1:50.000 a 1:100.000. La herencia puede ser también recesiva. Esta forma suele tener lugar en gente joven, varones y menos frecuentemente en mujeres, con un número de anormalidades genéticas, que incluyen estatura pequeña, criotorquidia bilateral, lordosis lumbar, cifosis torácica, pectus carinatum, cuello de esfinge, escápulas aladas, retrognatia, orejas de implantación baja y oblicuidad antimongoloide de las hendiduras palpebrales. Esta forma se denomina Síndrome de King-Denborough. La HM también se ha descrito asociada a otras miopatías y anomalías músculo-esqueléticas, incluyendo la miotonía congénita, la enfermedad del central core, la distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular congénita de Fukuyama, parálisis periódica, miopatía mitocondrial, atrofia muscular localizada, calambres y fatigabilidad muscular, estrabismo, ptosis, anomalías maxilofaciales, escoliosis, pie cavo, hernia inguinal y umbilical, criotorquidia y en pacientes con osteogénesis imperfecta. Otras veces la herencia de este proceso es multigénica.

Entre los agentes anestésicos involucrados el halotano sólo o asociado a succinilcolina, es el mayor inductor de HM. (7) Se han descrito también casos con el resto de los agentes inhalatorios halogenados (enfluorano, isofluorano, desfluorano, sevofluorano). La duración así como la concentración del agente inhalado parece que influye en la gravedad de la crisis de HM. Se ha comprobado que la succinilcolina actúa potenciando la acción de los anestésicos inhalados en el episodio de HM, mientras que cuando se administra sin asociar a dichos agentes las crisis que produce no son mortales.

De cualquier manera no debería emplearse de manera rutinaria la succinilcolina para la cirugía electiva, sobre todo en niños. En este sentido las compañías farmacéuticas que producen succinilcolina para uso clínico están tendiendo al cambio en la presentación de la caja con la finalidad de indicar que no debe utilizarse de forma habitual en niños, exceptuando situaciones de emergencia de la vía aérea, riesgo de aspiración y otras situaciones especiales. Los motivos para este cambio son las complicaciones descritas para el uso de esta droga, como son la HM, la rigidez del músculo masetero, la rabdomiolisis e incluso la parada cardíaca súbita en sujetos con miopatías no diagnosticadas.

Debido a la gravedad del cuadro es interesante dejar muy claro qué agentes no pueden desencadenar una crisis de HM. Entre estos están el protóxido de nitrógeno, los barbitúricos, las benzodiazepinas y los relajantes musculares. Estos tres últimos incluso se han involucrado en un retardo de la aparición de la crisis ya que por su mecanismo de acción podrían ejercer de protectores. También es seguro el propofol,

la ketamina y el etomidato. La ketamina ha sido incriminada en varios estudios, pero los más recientes la muestran como segura aunque teóricamente sus efectos simpaticomiméticos podrían agravar un cuadro de HM que se originase por otro agente.

Los anestésicos locales estuvieron en controversia durante algún tiempo y dio motivo a alternativas terapéuticas en el planteamiento anestésico de pacientes susceptibles a la HM que requerían de estos fármacos. Actualmente se consideran drogas seguras para los pacientes susceptibles y la tendencia hoy en día es usar las técnicas de anestesia local o regional con la intervención de los anestésicos locales a fin de evitar cualquier anestésico general.

Se pueden describir también drogas que aunque no inducen directamente una crisis de HM, en el seno de esta pueden agravar el cuadro. Este efecto negativo puede tener lugar cuando se hayan usado neurolépticos. La semejanza clínica que existe entre la HM y el síndrome neuroléptico maligno ha hecho que se atribuya a los neurolépticos (fenotiazinas y butirofenonas) el ser agentes productores de HM. No obstante, un neuroléptico, ampliamente usado en anestesia, como es el droperidol, se ha usado sin anormalidad en pacientes susceptibles e *in Vitro* incluso disminuye la contractura inducida por halotano y succinilcolina. Por el contrario, otro neuroléptico como el haloperidol, también ampliamente usado, aumenta dicha contractura.

Otros fármacos coadyuvantes son los agonistas simpáticos. Los alfa-agonistas agravan el cuadro y permiten que el cuadro aparezca más precozmente. Los beta-agonistas son menos amenazantes.

Si nos ceñimos a los antagonistas simpáticos, los beta-bloqueantes actuarían contrariamente, como es de esperar, al efecto coadyuvante de los simpaticomiméticos y tendrían un efecto beneficioso ante una crisis de HM. Así el propanolol, *in vitro*, disminuye la contractura inducida por cafeína.

La atropina y el resto de vagolíticos se ha visto que poseen un efecto agravante.

Tampoco son recomendables los antagonistas de los relajantes musculares que con frecuencia se emplean en la reversión de la relajación muscular al finalizar la anestesia. La razón principal de este hecho es que habitualmente se asocia su uso con el de atropina u otros vagolíticos, así como de naloxona, un antagonista de los opioides, lo cual puede revertir la analgesia y poner en marcha la estimulación simpática. (6)

Los derivados de las teofilinas, al menos *in vitro*, producen contractura muscular con lo cual se agravaría el cuadro.

Tampoco se recomienda el uso de glucósidos cardíacos, que se han correlacionado con un aumento de la mortalidad durante la crisis de HM.

El uso de antagonistas del calcio, como el diltiazem o el verapamilo, apenas son útiles en el tratamiento de la crisis. Además si se asocian al dantroleno podrían inducir hipercaliemia, insuficiencia cardiovascular e incluso parada cardíaca.

Además de estos fármacos que hemos llamados coadyuvantes existen una serie de factores que se han venido a llamar *cualificantes*. Son circunstancias que se ha podido comprobar que favorecen la crisis. Estas son un esfuerzo muscular importante antes de la anestesia, una hipertermia preoperatoria debida a infección recurrente, temperatura ambiental elevada, ansiedad excesiva, estrés, hiperactividad adrenérgica. Se trata de elementos sensibilizantes en individuos susceptibles, debido por una parte al aumento de la temperatura y por otro lado también al aumento de la actividad simpática. No son elementos que influyan en la evolución ya que el proceso de la HM una vez que se inicia se automantiene.

La mayor parte de las veces si se presenta una crisis puede tratarse de casos en los que no se había previsto esa posibilidad al carecer de datos de susceptibilidad. Por ello se deben tener muy en cuenta los antecedentes personales. En este sentido se deben considerar con respecto a los anestésicos un antecedente familiar de hipertermia maligna, debe hacernos pensar que el paciente puede ser susceptible a la HM. Ya hemos comentado anteriormente cómo es la herencia de este proceso. También deben tenerse en cuenta los antecedentes de arritmias severas en sujetos jóvenes susceptibles de HM además de los casos de muerte súbita en el seno de su familia. Electrocardiográficamente suele observarse en estos sujetos un aumento del voltaje del QRS, así como alteraciones de la conducción y/o de la repolarización, aunque estas circunstancias no son patognomónicas. También hay que considerar a aquellos sujetos con reacciones semejantes a la HM frente a un estrés provocado por una emoción violenta, un esfuerzo muscular, temperatura ambiental elevada, una infección e ingestión abundante de alcohol. Estos individuos serían portadores de un riesgo elevado.

CUADRO CLÍNICO

Cuando previamente a la anestesia se examina al paciente lo normal es que nos encontremos ante un sujeto de 4 a 14 años. La historia clínica nos presenta a un individuo por lo

habitual normal, incluso en la exploración física. Frecuentemente encontraremos anormalidades musculoesqueléticas del tipo del estrabismo, cifoescoliosis, y alteraciones similares que ya se citaron en el apartado de la etiología.

El principal problema que presenta la HM es su identificación inicial ya que los síntomas y signos que se presentan no son específicos y nos plantean el problema del diagnóstico diferencial con otras situaciones durante la anestesia.

El comienzo de la crisis puede ser agudo, tras la inducción anestésica o bien puede aparecer varias horas después de haberse iniciado la anestesia. Como ya se mencionó anteriormente, esta variabilidad en el inicio se debe a la distinta susceptibilidad genética de los sujetos y a los diferentes factores extrínsecos.

Como ya se dijo en la etiología, también van a influir la edad, el tiempo de exposición a los agentes "trigger" (o gatillo) y aquellos fármacos que actuarían como agravantes. Cuando se emplean barbitúricos, relajantes musculares no despolarizantes o tiene lugar una hipotermia transoperatoria leve, puede ocurrir que se guillotine la crisis o bien que se retarden sus efectos.

Así pues el episodio de HM puede ser leve o fulminante. Hasta un 10% de las crisis son de tipo fulminante y de estas un 25% presenta recaídas tras la primera crisis.

Entre los síntomas y signos, los más manifiestos son los *signos cardiovasculares*. Entre los primeros signos tenemos la taquicardia. Si no se dispone de capnografía es el más precoz. Dada su inespecificidad es evidente que antes que sospechar una crisis de HM hay que descartar otras posibles causas de taquicardia. Entre estas se encuentran la anestesia superficial, sobre todo por analgesia insuficiente, la hipoxemia, los anticolinérgicos, la hipovolemia, los simpaticomiméticos, etc. Otros trastornos del ritmo se deben a la hipertotasemia, la acidosis, la hipertermia y al aumento de catecolaminas circulantes. Son frecuentes las taquicardias ventriculares y a medida que aumenta la hipertermia electrocardiográficamente pueden aparecer ondas T picudas así como ensanchamiento del QRS. Suele haber inestabilidad hemodinámica y en los primeros momentos la taquicardia se acompaña de hipertensión arterial así como de aumento del gasto cardiaco, por la estimulación del sistema nervioso simpático, en un intento por satisfacer las demandas que requiere el aumento del metabolismo. No obstante, y a la medida que progresá el cuadro, aparece una disfunción miocárdica con hipotensión y falla ventricular.

El paro cardíaco súbito, especialmente cuando aparece al poco de haber administrado la succinilcolina, puede de-

berse a la hipercaliemia que tenga lugar en pacientes con una miopía no diagnosticada. (5) Desde el año 1990 se han registrado 40 casos. (5) La mayoría han ocurrido con el uso intravenoso del fármaco y en otros cuando se administró de forma intramuscular. Estos casos han mostrado hasta un 50% de mortalidad. Esta reacción es rara pero como se ve con una mortalidad alta. Por dicha razón se está tendiendo últimamente a considerar el uso de relajantes musculares no despolarizantes en vez de succinilcolina, e incluso los productores farmacéuticos de succinilcolina comienzan a advertir de aquella posibilidad en los envases de estos fármacos.

Respecto al aparato *respiratorio* el principal signo que vamos a encontrar es la hipercapnia. Es el indicador más sensible de la potencial HM, apareciendo de manera rápida y aumentando hasta el doble y triple del dióxido de carbono máximo esperado en circunstancias normales. En los pacientes sometidos a ventilación mecánica el aumento rápido del CO₂ espirado a pesar de los intentos por aumentar el volumen minuto, es uno de los signos primeros y más precoces de la HM y por eso es tan importante el uso de la capnografía en la monitorización anestésica. Si el paciente está en ventilación espontánea, p.e. tras la cirugía en la sala de reanimación, encontraremos taquipnea, que es un mecanismo para intentar eliminar la excesiva producción de dióxido de carbono. Aunque no específico, la hipercapnia es tan típica de la HM que si dicha hipercapnia no se constata (mínimamente con una gasometría arterial), el diagnóstico de HM es bastante discutible. Otros signos respiratorios incluyen la cianosis debido a la desaturación por la extracción de O₂ por parte de los músculos estriados. Cuando tiene lugar el edema pulmonar, este es tardío y se debe a fallo cardiaco y por ende a la extravasación al espacio intersticial desde el espacio intravascular pulmonar.

Ya más tarde aparecen otra serie de signos:

Uno de los típicos de la HM es la *rigidez muscular*, que no es constante pues aparece en el 75% de los casos, y es consecuencia de la contracción muscular mantenida, a pesar del uso de relajantes musculares no despolarizantes. A veces se inicia precozmente tras el uso de succinilcolina o tras la inducción con halotano, en forma de contractura de los músculos maseteros o trismos. En efecto, esta forma a veces se puede considerar normal tras la administración de succinilcolina, pero en el caso de niños en que aparece esta respuesta (1% del total) hasta el 50% presentan prueba positiva de contractura con cafeína-halotano. El trismo en estas ocasiones puede dificultar seriamente la intubación orotraqueal. Dura aproximadamente de 1 a 3 minutos. En estos casos lo que se debe hacer es detener la anestesia y la cirugía si ésta no es urgente, se mantendrá la ventilación con O₂ al 100% y

no se repetirá la dosis de succinilcolina. A continuación se debe controlar la temperatura y la CPK cada 4 a 6 horas, así como la mioglobina y los niveles de potasio, manteniendo una adecuada hidratación y diuresis. El trismo tras la administración de succinilcolina o la inducción con halotano puede ser un presagio de HM. Si tras el trismos se produce una flacidez, esta respuesta es normal. Sin embargo si luego ocurre una rigidez generalizada, la HM es muy probable. Los signos clínicos de la HM aparecen en un 10% de los casos de rigidez de los maseteros. Existe pues diversidad en cuanto al proceder ante estas situaciones. Algunos promueven continuar pero empleando agentes no desencadenantes. Se recomienda que los pacientes que han sufrido espasmo de los maseteros, sean observador durante 12-24 horas.

La hipertermia o hiperpirexia, que da nombre al cuadro, es de aparición constante excepto en formas abortadas, es decir HM sin hipertermia. Su inicio es variable, siendo a veces tardío. Se pueden alcanzar temperaturas de hasta 40-43°. Como signos de esta hiperpirexia aparece la sudoración para iniciar la pérdida de calor, así como un exantema (púrpura) a nivel de cráneo, cuello y tórax superior. Si el ascenso de la temperatura ha sido muy rápido, este se asocia con peor pronóstico del cuadro en cuanto a supervivencia se refiere.

Otro síndrome asociado es el de la *insuficiencia renal* que cuando aparece se debe fundamentalmente a la hipoperfusión renal y a la lesión tubular que produce la hipermioglobinuria.

En cuanto al sistema hematopoyético, este se va a ver afectado por la temperatura alta que se alcanza, lo que va a ocasionar, a partir de 40° C el daño de las membranas celulares de los elementos formes de la sangre, sobre todo hematíes y plaquetas. Una combinación tardía pero grave es la coagulación intravascular diseminada, que puede deberse a la hemólisis, a la rabdomiolisis o la liberación de tromboplastina sérica durante el shock.

A nivel del *sistema nervioso central* puede tener lugar, de manera lenta una afectación cerebral que ocasiona crisis convulsivas o incluso coma por la isquemia y la hipoxia cerebral.

Básicamente nos podemos encontrar con diferentes formas clínicas: trismos aislado, trismos asociado, formas incompletas y formas larvadas por los determinantes de su presentación.

La HM evolucionará clínicamente de una manera u otra dependiendo de la rapidez con que se instaure el tratamiento. Iniciado en los primeros minutos la resolución es más frecuente. Las mialgias, el edema muscular y los signos de rabdomiolisis persisten varios días hasta la cicatrización de la lesión muscular que se haya originado. En ausencia de tratamiento el fallo multiorgánico es irreversible.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este es un acto difícil, sobre todo al principio, que es cuando interesa detectar lo antes posible la crisis para instaurar el tratamiento y tener mejor pronóstico. Si nos basamos en la sintomatología, la hiperpirexia puede ser debida entre otras cosas al sobre calentamiento exógeno por el uso de mantas para dar calor. Los niños con mantas de calor corren el riesgo de sufrir hipertermia simple. Hay que considerar también otras causas subyacentes como generadoras de hiperpirexia. Un daño hipotalámico puede ocasionar regulación errática de la temperatura. Si se ha realizado una transfusión sanguínea, muchas veces el primer signo que se presenta como reacción transfusional es un incremento de la temperatura. La hipertermia maligna debe distinguirse clínicamente también de la sepsis, meningitis, encefalitis y otras enfermedades virales agudas.

La administración preoperatoria de medicación como atropina en exceso, ketamina, dopamina, droperidol, antidepresivos tricíclicos, puede ocasionar hiperpirexia con una cuidada correlación entre el inicio de los síntomas y el tiempo en que se administró el fármaco, pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.

En cuanto a la rigidez del músculo masetero o trismos, es un signo que se suele observar tras la exposición a los agentes gatillo en los pacientes susceptibles. Otras causas incluyen síndrome de la articulación temporo-mandibular, miotonía congénita, tétanos, una respuesta anormal a la succinilcolina y el síndrome neuroléptico maligno. La presencia de trismo debería significar una seria advertencia para la manifestación de hipertermia maligna.

Otro diagnóstico diferencial se nos plantea con la hipercarbia y los efectos sobre el ritmo que ésta produce. El CO₂ puede elevarse ante una ventilación inadecuada, exceso de producción o de liberación.

La causa de un incremento en el CO₂ espirado es más frecuentemente por una ventilación inapropiada, pero cuando tengamos hipercarbia, hipertermia y acidosis metabólica, además de haber usado un agente "trigger", tendremos suficiente evidencia para diagnosticar una HM y se requiere la administración pronta de la temperatura adecuada.

Respecto al síndrome neuroléptico maligno, las manifestaciones clínicas pueden mimetizar perfectamente las de la HM, especialmente en los casos iniciales en que los síntomas son mínimos, incluida la hipercarbia. El síndrome neuroléptico maligno, como se explica más adelante, ocurre por un bloqueo dopaminérgico central por drogas que deplecionan la dopamina de los ganglios basales y del hipotálamo. Como

distinción importante entre la HM y el síndrome neuroléptico maligno está el hecho de que en este último se mantiene la normocapnia, en contraste con la hipercarbia de la HM.

Finalmente, otra posibilidad diagnóstica diferencial de la HM viene dada por la posibilidad de una lesión anóxica cerebral, que puede manifestarse también con hipertonia muscular e hipertermia.

DIAGNÓSTICO

Vamos a referirnos al diagnóstico de la susceptibilidad, o bien cuando se hace a posteriori, tras una crisis compatible con hipertermia maligna o cuadros similares y deseamos hacer el diagnóstico de seguridad.

El diagnóstico se ha de hacer no sólo sobre el paciente susceptible, sino también sobre los familiares. Recordemos que se trata de un cuadro hereditario.

Existen diversas pruebas que van desde las no invasivas hasta las de carácter invasivo. Entre las primeras tenemos a los tests clásicos como la electromiografía y la medición de parámetros fisiológicos en el curso de ejercicios musculares de intensidad creciente, comparando los resultados con una tabla de valores perteneciente a individuos normales.

Si registramos un aumento significativo del ácido láctico con ejercicios de poca intensidad nos indica también susceptibilidad a la HM. Cuando el ejercicio es intenso, no existen diferencias significativas.

Otra prueba no invasiva es la del fósforo que consiste en estudiar el metabolismo celular muscular durante la contracción. Se trata de cuantificar las concentraciones de los metabolitos fosforados implicados en el metabolismo energético (fosfocreatinina, ATP, fósforo inorgánico), así como el pH intracelular. Este test tiene buena concordancia con uno de los test invasivos, como es el test de la contractura.

El test de la contractura con cafeína-halotano se ha propuesto como la prueba más fiable en la determinación de la susceptibilidad a la HM. Consiste en la exposición de una biopsia de músculo recién extraído, habitualmente del cuádriceps del paciente, a concentraciones crecientes de halotano y cafeína. La prueba se da como positiva cuando el músculo se contrae con una fuerza mayor de 0,2 g con concentraciones de halotano inferiores al 0,2% y menos de 2 mmol de cafeína. Cuando se muestra positiva con cafeína o con halotano, pero no con los dos, se habla de prueba equívoca, aunque desde el punto de vista práctico se debe considerar como sensible.

Existen otras muchas pruebas invasivas, como la de la fibra pelada, el test Fura 2, la medición del calcio libre en el sarcoplasma, la espectroscopia de tiras musculares aisladas y el test de la contractura *in vitro* con rianodina.

TRATAMIENTO

La llave para un tratamiento con éxito ante la crisis de hipertermia maligna es un reconocimiento precoz y la inmediata instauración del tratamiento.

Tratamiento de la fase aguda

Cuando sospechamos una HM se deben suspender los anestésicos volátiles y la succinilcolina si la administramos en bolos. A continuación debemos de hiperventilar al paciente con oxígeno al 100%, aumentando de dos a cinco veces la ventilación minuto (al menos 10 litros/minuto). No es imprescindible cambiar el sistema absorbedor de CO₂. Idealmente se debería de disponer de un segundo respirador de emergencia con el fin de no exponer al paciente a concentraciones de anestésicos inhalatorios que queden en el circuito, aunque hayamos suspendido el suministro de estos. De cualquier manera, si no disponemos de ese segundo respirador o de personal de ayuda para cambiar las tubuladuras y el sistema absorbedor de CO₂, no debemos detenernos en esto e iniciar el siguiente paso.

Hay que administrar *dantrolene sódico* a dosis de 2-3 mg/kg en forma de bolos rápidos, sin pasar de una dosis total de 10 mg/kg. La dosis puede repetirse a los 15 minutos del primer bolo. El dantroleno se debe administrar hasta el control de los signos de la HM (taquicardia, rigidez, hipercarbia y el incremento de la temperatura). Aunque se recomienda no exceder la dosis total de 10 mg/kg, puede exceder esta de manera ocasional, esto ocurre en casos en que llegados a esa dosis total aún no se haya abortado la crisis. Primero habrá que reafirmarse en la situación de HM. Si estamos seguros, se puede suministrar más dantroleno para controlar la crisis. El dantroleno es el único fármaco específico en el tratamiento de la HM, capaz de revertir la causa inicial de ella, que es la liberación de calcio. Cada vial del producto contiene 20 mg de dantroleno y 3 g de manitol; se debe disolver con 60 mg de agua estéril apirógena. Se ha calculado que debe existir un stock mínimo de 36 viales de dantroleno para el tratamiento de una HM, puesto que una vez abortada la crisis se debe mantener una perfusión continua del fármaco. Debido a la gran cantidad de viales, será necesario que tengamos a nuestra disposición personal asistencial que pueda ayudar en la preparación de la dilución.

El dantroleno es un derivado hidantoínico, muy liposoluble, con una vida media de unas 12 horas, que actúa dis-

minuyendo la intensidad de la contracción muscular. Actúa directamente sobre la musculatura esquelética y más en concreto interfiriendo sobre la liberación de calcio por el retículo sarcoplasmico, reduciendo la velocidad y la cantidad de liberación del calcio. De esta manera se reduce la excesiva actividad muscular y en consecuencia se reduce la cantidad de energía y calor liberados. Como efecto secundario a la administración endovenosa puede presentarse una tromboflebitis grave, debido a que posee un pH muy alcalino. Se metaboliza a nivel hepático, con metabolitos que poseen cierto efecto clínico relajante muscular. Otros efectos secundarios derivados de su mecanismo de acción son: vértigo, somnolencia así como cambios sensoriales ocasionados por la disminución de la transmisión neuromuscular. A consecuencia del manitol que acompaña al dantroleno en los viales, puede ser mal tolerado por los sujetos con insuficiencia renal y/o fallo ventricular izquierdo. El dantroleno no parece ser por sí mismo un depresor del miocardio. El dantroleno no debe administrarse conjuntamente con sales cárnicas, simpaticomiméticos, parasimpaticolíticos ni glucósidos cardíacos, ya que su asociación produce aumento de la morbimortalidad de los episodios de HM. Si administráramos antagonistas del calcio junto al dantroleno se puede producir una hipotensión grave.

La hipertotasemia se detecta inicialmente por alteraciones electrocardiográficas, que básicamente consisten en ondas T puenteadas y aumentadas de voltaje, descenso del ST, desaparición de la onda P, ensanchamiento del QRS y arritmias ventriculares. Debe tratarse con glucosa intravenosa e insulina. La pauta más útil comprende una mezcla de 10 unidades de insulina regular en 50 mL de glucosa al 50% y de manera más delimitada, una dilución que lleve 0,15 u/kg de insulina regular en 1 cc/kg de solución glucosada al 50%. Si la hipercaliemia amenaza la vida (cifras por encima de 8 mEq/L pueden producir asistolia) se recurrirá a la administración de gluconato cárneo o cloruro cárneo. El calcio se administra a 50-100 mL a una velocidad de 2 mL/min aproximadamente.

La hipercaliemia aguda es habitualmente la causa del paro cardíaco súbito en niños a los que se ha administrado succinilcolina, descartando previamente hipoxemia o sobredosis de anestésicos. Si aquello ocurriera está indicado administrar el tratamiento mencionado arriba para tratar dicha sospecha de hipercaliemia, aún sin haberlo confirmado analíticamente. Pudiera ocurrir que estuviéramos ante una miopatía subclínica.

Otra de las consecuencias del cuadro, la acidosis, debe corregirse con bicarbonato. Este también va a ayudar al tratamiento de la hipercaliemia, ya que el bicarbonato sódico hipertónico contribuye a que el potasio extracelular se interne

en la célula. La acidosis se corregirá según los datos de la gasometría. Ante la falta de la analítica de gases emplearemos una pauta de administración de 1-2 mEq/Kg de bicarbonato. De cualquier manera el bicarbonato se emplea hoy día de una manera más cuidadosa que hace unos años.

Debido a la hipertermia, el enfriamiento del paciente es otra de las medidas que puede llevarse a cabo. Hay que monitorizar la temperatura, y si esta no sobrepasa los 38°C no se tomarán medidas adicionales. Cuando haya que enfriar al paciente lo más común es emplear suero salino intravenoso frío. Se empleará para irrigar estómago, vesícula, recto y cavidades abiertas, excepto tórax por el riesgo de parada cardíaca, si estuvieran disponibles. También se puede utilizar enfriamiento cutáneo externo con bolsas de hielo. Se hará sobre todo en zonas de alto flujo como las axilas, las ingles y el cuello. Hay que vigilar estrechamente la temperatura porque podríamos llevar al paciente al otro extremo: la hipotermia.

No hay que olvidar que otra de las medidas es la extracción de muestras de sangre para determinar gases arteriales y venosos, electrolitos (sobre todo potasio y calcio), cifras de CPK, coagulación, mioglobina en sangre y orina.

Las arritmias se suelen controlar con la corrección de la hipertotasemia y de la acidosis. Si fuese necesario se empleará procainamida a dosis de 50-100 mg intravenosa hasta el control de la arritmia, con una dosis máxima de 15 mg/kg. Ante una taquiarritmia se podrá emplear propanolol a dosis de 10-15 microgramos por kg intravenoso. Está totalmente contraindicado el uso de antagonistas del calcio como ya se comentó anteriormente.

Hay que asegurar una diuresis mayor de 2 mL/kg/h, mediante hidratación o la administración de manitol y/o furosemida.

Tratamiento de la fase post-aguda

Debe llevarse a cabo en una Unidad de Cuidados Intensivos. El tratamiento y seguimiento se hará durante al menos 36 horas pues durante ese período crítico pueden aparecer reacciones tras el episodio agudo. En todo momento se monitorizará la presión arterial, el electrocardiograma, la temperatura (axilar, rectal o nasal), el CO₂ espirado, la saturación de O₂ por pulsioximetría. Asimismo se realizarán medidas analíticas cada 6 horas: CPK, mioglobina urinaria y sérica, potasio, calcio, urea y creatinina.

Se administrará dantroleno de mantenimiento a un ritmo de 1 mg/kg cada 6 horas, durante 24-48 horas, posteriormente puede darse en forma oral a la misma dosis durante 24 horas más. Otras medidas de sostén incluyen el uso de fármacos

vasoactivos, sobre todo al principio, por lo que se valorará el empleo del catéter de la arteria pulmonar. Por el contrario, y a medida que transcurre el tiempo, una posible iatrogenia es la sobrecarga de líquido e incluso el edema pulmonar.

Dr. Jorge Enciso N.
Dpto. de Cirugía.
Fac. Med. USMP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abballe C, Primieri P, De Cosmo G. The use of subarachnoid bupivacaine analgesia in malignant hyperthermia susceptible subjects. A clinical case reporto Minerva Anestesiol1993; 59(6): 335-8
2. Bums AP, Hopkins PM, Hall G, Pusey CD. Rhabdomyolysis and acute renal failure in unsuspected malignant hyperpyrexia. QJ Med 1993; 86(7): 431-4.
3. Enciso N. J. Hipertermia Maligna - Manejo Anestésico. Horizonte Médico 1 N° 2, 1997; 28-30.
4. Blank JW, Bogas SD. Successful treatment o fan episode of malignant hyperthermia using a large dose of dantrolene. J Clin Anesth 1993; 5(1): 69-72
5. Barash Paul. Manual de anestesia clínica. Segunda edición. Mc GrawHill.15:398, 1995.
6. Miller, D.R. Instantáneas. Síndrome de la hipertermia maligna. Anestesia Sexta Edición Vol. 1, 1169: 1187, 1999.
7. Merino C. Indicaciones, contraindicaciones y criterios de elección de los anestésicos halogenados. En: Actualizaciones en Anestesiología y Reanimación. Barcelona: MCR, 1988; 49-78.
8. Millar Ronald. Hipertermia maligna. Harcourt Brace. 4a edición. 1996.
9. Romero NB, Nivoche Y, Lunardi J, Bruneau B, Cheval MA, Hillaide D, et al. Malignant hyperthermia and central core disease. Análisis of two familias with heterogeneous clinical expression. Neuromuscul Disord 1993; 3(5-6):547-51.
10. 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.
11. Thiel A, Wagner M, Behr R, Hempelmann G. Anestesia in familial hyperkalemic periodic paralysis. Anasth Intensivmed Notf Schmerzther 1993; 28(2): 125-7. 21.