

## CASO CLÍNICO

Vol. 33. No. 3 Julio-Septiembre 2010  
pp 166-170

## Hipertermia maligna: Informe de un caso y revisión de la literatura

Dr. José Martín Palacios-Acosta,\* Dra. Angélica León-Hernández,\*\* Dra. Marisela Rodríguez-Juárez,\*\*  
Dr. Víctor García-Navarrete,\*\*\*\* Dr. Jaime Shalkow-Klincovstein\*\*\*\*\*

- \* Médico adscrito del Servicio de Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Pediatría.
- \*\* Médico Pasante del Servicio Social. Instituto Nacional de Pediatría.
- \*\*\* Médico adscrito del Servicio de Anestesiología. Hospital General de Zona N° 29 IMSS.
- \*\*\*\* Médico Anestesiólogo Pediatra. Hospital ABC de México.
- \*\*\*\*\* Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Pediatría.

### Solicitud de sobretiros:

Dr. José Martín Palacios Acosta  
Instituto Nacional de Pediatría  
Av. Insurgentes Sur Núm. 3700-C,  
Colonia Insurgentes Cuicuilco, 04530  
Delegación Coyoacán, México D.F  
E-mail: drjpalacios@hotmail.com

Recibido para publicación: 27-11-09.

Aceptado para publicación: 30-03-10.

Este artículo también puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma/>

### RESUMEN

La hipertermia maligna es un desorden hipermetabólico en el que participa el sistema musculoesquelético. Generalmente se presenta en pacientes genéticamente susceptibles tras la exposición a un agente anestésico desencadenante, dando como resultado; taquicardia, hipertermia, hipercapnia, acidosis, rigidez musculoesquelética, hiperpotasemia, falla renal y arritmias. En nuestro medio, la mortalidad es aún significativa dado a la falta de disponibilidad de dantroleno sódico; como único tratamiento específico. Reportamos el caso de un adolescente de 15 años de edad, con diagnóstico de apendicitis aguda. Durante la laparotomía exploradora se identifica una apendicitis fase II. Finalizando el evento quirúrgico, la temperatura corporal incrementa importantemente, por lo que es pasado nuevamente a quirófano para manejo de hipertermia mediante medios físicos (cama de hielo, enfriamiento gástrico y vesical, y lavado peritoneal abierto con agua fría), con lo cual se logra disminuir la temperatura. Se integra el diagnóstico de hipertermia maligna. A pesar del control adecuado de la temperatura, el paciente presenta trastornos del ritmo y paro cardiopulmonario, el cual no respondió a maniobras de resucitación.

**Palabras clave:** Hipertermia maligna, dantroleno sódico, manejo quirúrgico.

### SUMMARY

*Malignant hyperthermia is a hypermetabolic disorder involving the musculoskeletal system. It usually develops in genetically susceptible patients, following exposure to a triggering anesthetic, resulting in hyperthermia, tachycardia, hypercapnia, acidosis, muscular rigidity, hyperkalemia, renal failure, and arrhythmias. The mortality is still significant, given the lack of availability of sodium dantrolene, as the only specific treatment. We report herein the case of a 15-year-old boy with diagnosis of acute appendicitis. During the exploratory laparotomy a phase II appendicitis was identified. At the end of the procedure, the body temperature increased considerably, requiring active cooling by physical means (ice bed, gastric and bladder lavage with cool water, and an open peritoneal cooling lavage). The diagnosis of malignant hyperthermia was established. In spite of adequate body temperature control, the patient developed dysrhythmia and cardiopulmonary arrest which did not respond to adequate resuscitation.*

**Key words:** Malignant hyperthermia, dantrolene sodium, surgical management.

## INTRODUCCIÓN

La hipertermia maligna es un síndrome hipermetabólico de carácter hereditario autosómico dominante; de baja incidencia pero potencialmente letal<sup>(1,2)</sup>, afecta principalmente al sistema musculoesquelético, dando lugar a hipermetabolismo. Se desencadena por una reacción idiosincrática a la exposición a agentes anestésicos volátiles y relajantes musculares despolarizantes, principalmente con la combinación de halotano con succinilcolina.

Los pacientes presentan una elevación progresiva de la concentración citosólica de calcio en las fibras musculares estriadas, provocando falla multiorgánica<sup>(3,4)</sup>.

Su incidencia es mayor en la población infantil y adultos jóvenes sometidos a cirugía mayor, con formas más graves descritas en casos de cirugía de urgencias<sup>(5)</sup>. Sin diagnóstico temprano y oportuno, la mortalidad alcanza 70 al 80%<sup>(6)</sup>.

El dantroleno sódico es el único medicamento que ha mostrado utilidad en el manejo de la hipertermia maligna<sup>(7)</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de 15 años de edad que inicia su padecimiento 8 horas antes de su ingreso, con dolor abdominal tipo cólico en mesogastrio que posteriormente irradia a la fosa ilíaca derecha, acompañado de náusea, vómito y fiebre de 38°C. A la exploración física, el paciente se encuentra bien hidratado y pálido ++, abdomen discretamente distendido y blando, con dolor en fosa ilíaca derecha, Los signos de Mc Burney, Von Blumberg y Rovsing son positivos.

La biometría hemática revela hemoglobina de 14 g/dL, hematocrito 40%, plaquetas 320,000, leucocitos de 13,500 con 5 bandas, La radiografía simple de abdomen muestra escoliosis antiálgica y borramiento del psoas.

Se integra el diagnóstico de apendicitis aguda por lo que el paciente es sometido a laparotomía exploradora.

El manejo anestésico inicial se realiza con midazolam 3 mg, fentanilo 200 µg, vecuronio 300 mg, y propofol 100 mg. Una vez intubado el paciente, el mantenimiento se realizó con desflurano a 10 y 14 volúmenes 1%. Se utiliza también metamizol 1.3 mg.

Los hallazgos transoperatorios incluyen apéndice con lesiones fibrino-purulentas y líquido de reacción peritoneal 60 cc. Se realiza apendicectomía y lavado de cavidad sin complicaciones.

Al finalizar el evento quirúrgico el paciente presenta hipercapnia de 70 mmHg, lo que se atribuye a períodos de apnea, sin embargo, ésta no mejora con la corrección del patrón ventilatorio y se solicita gasometría arterial.

A la exploración física se observa aumento muy importante de temperatura (54°C), eritema facial, cianosis distal y llenado capilar retardado. Taquicardia de 120 por minuto, presión

arterial de 80/40 mmHg y SO<sub>2</sub> de 95%. La gasometría arterial corrobora acidosis respiratoria, integrándose así el diagnóstico de hipertermia maligna.

Nuevamente en quirófano, se inicia manejo enfocado a control de la temperatura. La cama de hielo disminuye la temperatura a 48.5°C. Se colocan sondas nasogástrica, vesical y rectal para la administración de líquidos fríos. Se realiza nueva laparotomía y lavado de cavidad con agua fría, logrando disminuir la temperatura a 35°C. Se coloca catéter central para soporte hemodinámico continuo.

A pesar del control térmico, el paciente se deteriora de manera refractaria al tratamiento. Presenta oliguria manejada con furosemida 200 µg/Kg, acidosis metabólica (cambio de respiratoria a metabólica) de difícil manejo, extrasístoles ventriculares (15 por minuto) sin respuesta a verapamilo y lidocaína, y datos de bajo gasto cardíaco con hipotensión persistente y sin respuesta a dosis máximas de dopamina. Neurológicamente sin respuesta a estímulos y con anisocoria. Seis horas después, el paciente presenta paro cardiorrespiratorio que no responde a maniobras de reanimación y fallece (Figura 1).

## COMENTARIO

La primera publicación referente a hipertermia maligna la realizan los ingleses Michael Denborough y Roger Lowel en 1960. Reportan una serie de hipertermia familiar desencadenada por el éter y el halotano, provocando la muerte de 10 de los 24 miembros de dicha familia<sup>(8,9)</sup>.

La incidencia de hipertermia maligna se estima en 1 caso por 10,000 habitantes, 1 caso por 50,000 actos anestésicos y 1 caso en 600,000 cirugías con agentes anestésicos desencadenantes<sup>(1,2)</sup>. Afectando el 68% hombres y 32% mujeres<sup>(7)</sup>. La incidencia es mayor en la población infantil y adultos jóvenes, sometidos principalmente a cirugías de malformaciones musculoesqueléticas como estrabismo, escoliosis, hernias y criptorquidia, cirugía plástica y dental<sup>(5)</sup>.



Figura 1.

Se trata de un desorden hereditario, caracterizado por el incremento de la temperatura en respuesta a determinados agentes anestésicos inhalatorios y/o relajantes musculares como la succinilcolina. El halotano es el mayor inductor de hipertermia maligna; aunque se han descrito casos desencadenados por enflurano, isoflurano, desflurano y sevoflurano. Otros factores «gatillo» que favorecen la crisis de hipertermia maligna incluyen estrés, anoxia, esfuerzo muscular importante, ansiedad excesiva, infecciones virales y los linfomas<sup>(3-5,10)</sup>.

Se puede presentar en pacientes con miopatías; distrofia muscular de Duchenne, síndrome de Kin-Denborough, miotonía congénita muscular, distrofia de Fukuyama, síndrome de Schawarz-Jampel y síndrome neuroepiléptico maligno<sup>(11)</sup>.

El calcio juega un papel importante en la contracción muscular. La hipertermia maligna es un trastorno de la homeostasis del calcio en el interior de la célula. Los canales encargados de los movimientos de calcio entre retículo sarcoplásmico y mioplasma se abren de forma precoz y/o se prolongada en presencia de un agente halogenado<sup>(12)</sup>.

El mecanismo de los canales de calcio se encuentra regulado por el gen del receptor de rianodina (RYR1) identificado en la región 13.1 – 13.2 del cromosoma 19q y en menor grado por el gen receptor de las dihidropiridinas<sup>(13)</sup>.

El sello distintivo de la enfermedad es la elevación en la concentración de calcio libre mioplasmático, que provoca una reacción química en cascada con destrucción de la célula muscular, estado de contracción permanente, y la consecuente liberación de calor y aceleración de la actividad mitocondrial, que a su vez conduce a un aumento del consumo de oxígeno y producción de CO<sub>2</sub> (acidosis respiratoria precoz)<sup>(9,14)</sup>.

Cuando no se establece un tratamiento oportuno con dantroleno sódico, el fenómeno se agrava por agotamiento del metabolismo anaerobio, aumento en el funcionamiento de las bombas de membrana consumidoras de energía (Ca<sup>+</sup> - adenosina trifosfatasa (ATPasa), Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPasa), rabdomiólisis aguda con hiperpotasemia y trastornos del ritmo cardíaco, seguidos (2 a 12 horas después del inicio de la crisis) por la elevación de la creatinofosfacinasa (CPK) y de la mioglobina, la cual se acumula en los túbulos renales y los obstruye<sup>(9,12)</sup>.

La hipertermia maligna provoca falla orgánica múltiple. Se puede presentar en forma súbita o insidiosa<sup>(1,2)</sup>.

Existe una forma típica y múltiples formas atípicas, que se deben distinguir de otras situaciones no relacionadas a la hipertermia maligna. La primera, es súbita y se desarrolla en minutos, con todos los signos de la crisis: espasmo de los maseteros (trismus), taquicardia, rigidez muscular localizada, acidosis respiratoria (PaCO<sub>2</sub> > 55 mmHg en ventilación mecánica), hiperpotasemia e hipoxemia<sup>(9)</sup>.

La aceleración metabólica celular provoca aumento del consumo de oxígeno y sobreproducción endógena de CO<sub>2</sub>. Los primeros signos están relacionados a esta hipercapnia: taquicardia y taquipnea, tegumentos calientes, enrojecimiento

y sudoración. El signo más evocador de la crisis de hipertermia maligna es el aumento progresivo y constante de CO<sub>2</sub> espirado. Durante esta fase, los gases en sangre arterial revelan acidosis respiratoria<sup>(15,16)</sup>.

En pacientes con ventilación mecánica, no hay descenso de la saturación arterial de oxígeno ya que los intercambios gaseosos no se alteran con la crisis de hipertermia maligna<sup>(9)</sup>.

Sin embargo, el cirujano puede detectar precozmente la sangre venosa cianótica en el campo operatorio, hecho que refleja la intensa caída de la saturación venosa de oxígeno.

La temperatura rectal se eleva paulatinamente, llegando a subir un grado cada cinco minutos hasta alcanzar 43 – 44° C<sup>(9)</sup>.

Además de los signos de hipermetabolismo, existen signos musculares caracterizados por rigidez y rabdomiólisis. La rigidez muscular puede ser precoz y localizada en los músculos maseteros o en miembros inferiores, o puede ser tardía y generalizada, dificultando la ventilación mecánica<sup>(17,18)</sup>.

El cuadro clínico lo completa la rabdomiólisis, definida por elevación de las CPK fracción MM más de 100 veces por encima de su valor normal, mioglobinemia, mioglobinuria, hiperpotasemia y cistólisis hepática. Estos signos se asocian a acidosis respiratoria que progresa a ser mixta, provocando trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia renal oligoanúrica y trastornos de la hemostasia<sup>(9)</sup>.

Es fundamental poder diagnosticar con certeza la susceptibilidad del paciente en forma pre o postoperatoria.

La prueba de mayor especificidad y sensibilidad fue desarrollada por Kalow y Britt en 1970; prueba de contractura con halotano-cafeína. Se debe realizar de forma inmediata después de la biopsia muscular, que se efectúa al nivel del músculo bazo externo o interno del muslo con anestesia locorregional, sin infiltración del músculo. La muestra se transporta en una solución de krebs-Ringer, oxigenada y tamponada con carbógeno. Los fragmentos muestra deben ser de 15 – 20 mm de longitud y de 3 a 4 mm de diámetro; se colocan en una cubeta especial y se someten a una estimulación eléctrica repetida (2 mseg, 0.2 Hz) para comprobar la viabilidad de la muestra. Una vez estirado a la longitud óptima, se expone el fragmento muscular a concentraciones crecientes de halotano (0.5, 1, 2 y 3%) o de cafeína (0.5 a 32 mM).

Sin embargo, esta prueba es un procedimiento invasivo y de alto costo, además, hoy en día se han descubierto más de 30 mutaciones del gen RYR1<sup>(9,20,21)</sup>.

Otras pruebas diagnosticas han sido propuestas, como la búsqueda de una elevación de la concentración de calcio intramuscular o en las células sanguíneas, espontáneo o provocada por el halotano, espectroscopía por resonancia magnética, CRM del fósforo 31, y los niveles de ácido láctico o el cálculo del pH intracelular tras el ejercicio, que son métodos no invasivos, pero que no han sido validados<sup>(22,23)</sup>.

El dantroleno sódico es un relajante muscular de acción rápida que inhibe la liberación de iones de calcio del re-

tículo sarcoplásmico, y se ha utilizado desde 1979 como único tratamiento de la hipertermia maligna. Anteriormente, éste era conocido y utilizado por los neurólogos para tratar fenómenos de espasticidad muscular. Los efectos adversos más importantes son hepatotoxicidad, debilidad, somnolencia, vértigo, fatiga, náuseas y tromboflebitis. Es importante evitar la interacción que genera con la asociación de verapamilo, ya que provoca trastornos del ritmo ventricular<sup>(24-26)</sup>.

El tratamiento efectivo debe incluir la suspensión inmediata de los agentes halogenados, la hiperventilación con oxígeno al 100% y la administrar de dantroleno sódico por vía endovenosa<sup>(27)</sup>.

El tratamiento consta de lo siguiente<sup>(8,28-30)</sup>:

Se aboga por el uso profiláctico del dantroleno pre, trans y postoperatorio, independientemente del método anestésico empleado a razón de 75 mg diarios por vía oral tres días antes de su intervención, 25 mg como radicación pre anestésica, 1.2 mg/kg endovenoso en dosis única durante el acto quirúrgico y 0.6 mg/kg de igual forma en el postoperatorio inmediato<sup>(8,13)</sup>.

La participación quirúrgica del cirujano es de suma importancia; en cuanto se establece el diagnóstico de sospecha se debe iniciar con la aplicación de líquidos fríos, sino mejora realizar laparotomía exploradora con aseo de cavidad con soluciones frías, usando anestésicos de perfusión como el propofol y morfínicos relajantes.

Son medidas que se deben realizar de forma primaria en tanto sea posible la aplicación del dantroleno sódico; hechos sencillos que pueden aplicarse en cualquier hospital, sin embargo no se lleva a cabo por falta de conocimiento.

La relevancia de este caso es imprescindible porque la hipertermia sigue siendo una emergencia que depende de la rapidez que se establezca el diagnóstico y el tratamiento por lo tanto se requiere de un grupo multidisciplinario.

El principal problema es su identificación inicial ya que los síntomas y signos que se presentan no son específicos y nos plantean diagnósticos diferenciales con otras situaciones durante la anestesia. Lo cual es el elemento esencial para instaurar el tratamiento y tener un mejor pronóstico.

Se debe sospechar esta patología en todos aquellos pacientes con antecedentes familiares y portadores de las enfermedades antes mencionadas y considerarlas como susceptibles y ante la duda también; de esta manera se podrán evitar las complicaciones teniendo a disposición el dantroleno para iniciar el tratamiento en el momento oportuno.

Hoy en día esta patología es una de las complicaciones más asombrosas a las que están expuestos los enfermos sometidos a procedimientos anestésicos, por lo que ese debe considerar como una emergencia anestésica.

Tomando en cuenta todas las precauciones mencionadas; las cirugías podrán ser realizadas sin complicaciones para los pacientes y con tranquilidad para el cirujano y el anestesiólogo.

Sin embargo, el enorme problema sigue siendo la mortalidad en gran parte causado por al diagnóstico tardío o simplemente por la falta de disponibilidad del dantroleno debido a la baja prevalencia del síndrome y el costo económico que conlleva la actualización de un stock suficiente de este fármaco; único capaz de revertir de la crisis de hipertermia maligna.

## CONCLUSIÓN

Este caso ejemplifica la relevancia del diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno en el pronóstico de pacientes con hipertermia maligna, y puntualiza la necesidad de un manejo multidisciplinario.

La alta mortalidad es causada por diagnósticos tardíos, falta de conocimiento o la poca disponibilidad del medicamento. Aunque la prevalencia del síndrome es considerablemente baja, se debe de mantener un alto índice de sospecha y recordar que los síntomas iniciales son inespecíficos. La hipertermia maligna debe sospecharse en pacientes con antecedentes familiares y en los portadores de las enfermedades consideradas como susceptibles, con quienes deberá tenerse dantroleno disponible para el manejo oportuno.

Las medidas preventivas en pacientes susceptibles, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno con dantroleno, son fundamentales para el buen pronóstico de los pacientes que sufren una crisis de hipertermia maligna.

## REFERENCIAS

1. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowellk, et al. Malignant hyperthermia. Department of Medical Education and Clinical Research Saint Barnabas Medical Center Livingston, NJ, USA. *Orphanet Journal Rare Dis* 2007;2:21.
2. Diman S: Malignant hyperthermia, *Plastic Surgical Nursing* 2006;26:125-130.
3. González C, Ulloa P, et al. Hipertermia maligna: adelantándose a las complicaciones, Concepción, Chile. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2006;66:51-54.
4. Neacsu A. Malignant hyperthermia. *Nursing Standard* 2006;20:51-57.
5. Acosta L. Caso clínico: Hipertermia maligna. *Rev El Diario Medico, AMEDRIN*, Uruguay, 2005:12.
6. Carrillo-Esper R. Hipertermia maligna. ¿Estamos preparados? *Revista Mexicana de Anestesiología* 2007;30:5-6.
7. Campos J, Carrasco M, González J, et al. Diagnóstico de la hipertermia maligna. Asignatura pendiente de la Anestesiología y Sanidad Española. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2004;51:565-567.
8. Vilaplana C, Duménigo O, Rodríguez A. Hipertermia maligna. *Revista Cubana Cirugía* 2002;41:110-4.
9. Payen de la Garanderie J, Depret T, Monnier N, Nivoche Y, Lunardi J, et al. Hipertermia maligna anestésica. *Enciclopedia Médica Quirúrgica* 2004;E-36-412-E-10.
10. Sauza del Pozo R, Coba I. Hipertermia maligna "La pesadilla del anestesiólogo". *Revista Anestesia en México* 1993;V.

11. Flick R, Gleich S, Herr Molly, Wedel D. The risk of malignant hyperthermia in children undergoing muscle biopsy for suspected neuromuscular disorder. Department of Anesthesiology, USA, *Pediatric Anesthesia* 2007;17:22-27.
12. Maneiro B. Hipertermia maligna. *Revista Venezolana de Anestesiología* 1999;4:49-56.
13. Calderón de Cabrera L. Hipertermia maligna *versus* hipertermia severa. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2000;63:sup.1.
14. Rincón D, Bustos J. Aumento de la temperatura corporal en niños: interpretación clínica y tratamiento. *Revista de la Facultad de Medicina Colombia* 2003;51:32-39.
15. Enciso J. Revisión bibliográfica actualizada de la hipertermia maligna. *Revista Horizonte Médico* 2007;7.
16. Bonciu M, Chapelle A, Delpech H, Depret T, Krivosic-Horber R, et al. Minor increase of endtidal CO<sub>2</sub> during sevoflurane-induced malignant hyperthermia. *Pediatric Anesthesia* 2007;17:180-182.
17. Bettina A, O'Donnell J. Is your patient susceptible to malignant hyperthermia? *Journal Nursing Anesthesia* 2006;36.
18. Hopkins P. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *British Journal Anaesthesia* 2000;85:118-128.
19. Snoeck M, Gielen M, Tangerman A, Egmond J, Dirksen R. Contractures in skeletal muscle of malignant hyperthermia susceptible patients after *in vitro* exposure to sevoflurane. The Netherlands. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:334-337.
20. Ginz H, Girard T, Censier K, Urwyler A. Similar susceptibility to halothane, caffeine and ryanodine *in vitro* reflects pharmacogenetic variability of malignant hyperthermia. *European Journal of Anaesthesiology* 2004;21:151-157.
21. Scala D, Di Matino A, Cozzolino S, Mancini A. Follow-up of patients tested for malignant hyperthermia susceptibility. *European Journal of Anaesthesiology* 2006;23:801-805.
22. Broman M, Islander G, Müller C, Ranklev-Twetman E. Malignant hyperthermia and central core disease causative mutations in Swedish patients. *Journal Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:50-53.
23. Anetseder M, Hager M, Müller C, Roewer N. Diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia by use of a metabolic test. *The Lancet* 2002:359.
24. Sheehan J. Malignant hyperthermia susceptibility and the trauma patient. *Military Medicine Department of Anaesthesiol* 2005; 170:6:510.
25. Pastó CL, Casal C, Barroso de Fuenmayor E, Llop T. Dantroleno intravenoso en hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno: Protocolo de utilización. *Farm Hosp Barcelona* 1995; 19:95-98.
26. Gerbershagen M, Wappler F. Validity and new malignant hyperthermia diagnostic procedures. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:127.
27. Litman R, Rosenberg H. Malignant hyperthermia: update on susceptibility testing. *JAMA Anesthesiology* 2005;293:2918-2924.
28. Cohen I, Kaplan R. Repeat episodes of severe muscle rigidity in a child receiving sevoflurane. Washington, USA. *Pediatric Anesthesia* 2006;16:1077-1079.
29. Neira V. Hipertermia maligna, Protocolos de manejo. *Rev Col Anest* 1993;21:379-384.
30. Rojas E. Terapia de urgencia en hipertermia maligna. *Revista Colombiana de Anestesiología* 1998;25:97.