

Hiperpirexia aguda durante la anestesia

(COMUNICACIÓN DE UN CASO)

DRA. PENÉLOPE GÁMEZ DE LUNA *

LA designación *fiebre maligna* o *hiperpirexia aguda*, ha ingresado recientemente al vocabulario de los anestesiólogos, y describe un complejo sintomático iniciado durante la anestesia, con la aparición brusca de fiebre que aumenta rápidamente, taquicardia, taquipnea, rigidez muscular, cianosis, acidosis intensa acompañada de hipercalemia y cuya mortalidad, una vez desencadenado el síndrome, es de 70 a 80%.

Papper y Ryan, del Columbia Presbyterian Hospital¹, de Nueva York, han hecho una revisión exhaustiva de la literatura, a partir del comunicado de Denborough² en 1962 y conocieron de 68 casos, hasta octubre de 1969. De entonces a la fecha han seguido apareciendo informes con creciente frecuencia, lo que nos sugiere que el anestesiólogo clínico está más alerta a la presentación del cuadro.

Otro hecho que llama la atención es que antes de 1960 no se haya comunicado ningún síndrome similar, ya fuera por no reconocerlo y confundirlo, por ejemplo, con las llamadas *convulsiones por éter*, o debido a que algunos de los agentes anestésicos y sustancias coadyuvantes introducidos y genera-

lizados durante la última década, sean los causantes de esta entidad nosológica.

El cuadro clínico generalmente se presenta en personas jóvenes, sin variación por el sexo, algunos con antecedentes de dolores musculares o pacientes sujetos a cirugía por trastornos musculoesqueléticos.

Los síntomas aparecen en la tabla I.

TABLA I

SINTOMAS

Taquicardia
Taquipnea
Rigidez muscular resistente a curarizantes
Respuesta anormal a la succinilcolina con fasciculaciones exageradas y contracción muscular sostenida
Cianosis moteada
Elevación rápida de la temperatura de 2°C o más por hora
Muerte en el 70 a 80% de los pacientes que presentan el síndrome.

De los cuatro primeros síntomas, cualquiera de ellos puede percibirse en primer lugar, y en algunos casos no se notaron las fasciculaciones exageradas por succinilcolina, pero la taquicardia, la taquipnea con imposibilidad de controlar la respiración y

* Médico Anestesiólogo, Subjefe del Departamento de Anestesia e Inhaloterapia, del Hospital "20 de Noviembre", del I.S.S.S.T.E., México 12, D. F.

la hiperrigidez, siempre estuvieron presentes. La elevación de la temperatura se notó al tacto, y al medirla con termómetros esofágicos o rectales se obtuvieron cifras de alrededor de 39°C, que se elevaban rápidamente hasta 41 y 42°C.

La mortalidad en pacientes sin tratamiento o con medidas de enfriamiento poco enérgicas, es de alrededor de 70 a 90%. Sin embargo, el número de muertes en los informes de los últimos dos años ha sido menor, debido probablemente a que se está consciente del tipo de complicación, de la gravedad de ella, y por lo tanto, se instituyen medidas terapéuticas lo suficientemente enérgicas para detener o revertir la alteración fisiopatológica causante del alza brusca de la temperatura.

Los hallazgos en los datos de laboratorio se muestran en la tabla II.

TABLA II

DATOS DE LABORATORIO

Acidosis intensa pH menor de 7.1)
Hipercaliemia (cifras mayores de 6 mEq/l)
Trastornos en la coagulación: (Microcoagulación intravascular, afibrinogenemia).
Presencia de mioglobina en la orina
Disminución en el contenido muscular de trifosfato de adenosina.

Las alteraciones fisiopatológicas se registran en la tabla III.

TABLA III

FISIOPATOGENIA

Aceleración del metabolismo celular hepático y muscular
Aumento en el consumo de O₂
Aumento en la producción de CO₂ y ácidos no-volátiles
Cambios en la permeabilidad de la membrana celular: Paso de K intracelular y Mioglobina en orina.

La hiperpirexia aguda parece deberse a aceleración intensa del metabolismo muscular y hepático con el consiguiente aumento en el consumo de O₂, producción elevada de CO₂ y ácidos no volátiles, liberación del K intracelular hacia el espacio extracelular y paso de mioglobina hacia la orina. Además hay trastornos en la coagulación, con una fase de microcoagulación intravascular y después afibrinogenemia.

La disminución en el contenido muscular de trifosfato de adenosina (A.T.P.), es un dato de laboratorio encontrado por Harrison y su grupo en Cape Town, Sudáfrica³, quienes han logrado reproducir el síndrome en el laboratorio de investigación, en cerdos de raza Landrace, bajo anestesia con halotano y administración de succinilcolina.

El descenso de ATP muscular se ha encontrado también presente en todos los casos de pacientes a quienes se estudió durante el ataque febril agudo o en los sobrevivientes.

La identidad del agente desencadenante no ha sido totalmente esclarecida. En los informes en humanos, las drogas anestésicas usadas fueron muy diversas, pero a medida que se han ido juntando y analizando los casos, se ha encontrado que en prácticamente todos ellos el agente anestésico fue el halotano, en dos o tres casos el metoxifluorano y en un solo caso el ciclopropano. En este último, además, se había administrado succinilcolina, así como también en la mayor parte de los pacientes bajo anestesia con halotano.

La identidad del agente o agentes causales necesita de mayor comprobación experimental para establecer el mecanismo por el cual se producen las alteraciones bioquímicas que producen la hipertermia, pero ahora

es posible explicar esto, por el descenso del A.T.P. (Tabla IV).

TABLA IV

FACTORES DESENCADENANTES

- 1) Disminución del ATP, por:
 - a) Inhibición de la respiración en las mitocondrias (Fink y Kenny, 1968)
 - b) Alteración en la fosforilación oxidativa (Wilson y col. 1966)
- c) Liberación de energía por una vía no fosforilada (Challoner, 1966)
- 2) Factores genéticos
- 3) Daño hipotalámico.

Las teorías que apoyan el aumento en la temperatura corporal, por cambios en el metabolismo celular, han sido descritas por Fink y Kenny⁴, Wilson⁵ y Challoner⁶.

Cuando hay inhibición en la formación de A.T.P. por adición de fármacos, como el 2-4 dinitrofenol, se produce gran aumento en el consumo de O₂. El ATP se forma a partir del difosfato de adenosina (ADP) y fosfatos inorgánicos dentro de las mitocondrias; y cuando hay alteración en la fosforilación del ADP hay liberación de gran cantidad de energía. Challoner descubrió una vía no fosforilada para la liberación de energía⁶.

El factor genético ha sido incriminado en la producción de hipertermia aguda, desde la comunicación de Britt y Kallow,⁷ quienes estudiaron una familia en Wisconsin, varios de cuyos miembros habían muerto bajo anestesia.

Aldrete presentó ante la Sociedad Mexicana de Anestesiología, en septiembre de 1970, el informe de un caso de hipertermia maligna, tratado con éxito, en el cual se realizaron determinaciones de deshidrogenasa láctica (DHL), fosfocinasa de la creatina

y niveles de fósforo inorgánico bajo la forma de pirofosfato sérico, y se encontraron cifras elevadas en las tres pruebas, tanto en el paciente afectado, como en algunos de los miembros de su familia; lo que comprueba el patrón genético ya citado por Britt y Kalow. Aldrete⁸ concluyó que los valores elevados de fosfocinasa de la creatina y pirofosfato sérico, así como también elevaciones ligeras en las cifras de deshidrogenasa láctica tienen valor para predecir la aparición del síndrome que nos ocupa y sugiere la conveniencia de practicar este tipo de determinaciones en pacientes candidatos a anestesia general, en cuyos antecedentes familiares se hayan presentado muertes anestésicas.

En el caso clínico que a continuación se presenta, tuvimos la oportunidad de hacer determinaciones de las dos bioenzimas: fosfocinasa de la creatina y deshidrogenasa láctica que corroboraron lo observado por Aldrete, tanto en el paciente afectado, como en algunos de sus familiares.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño de 7 años que ingresó de urgencia al Centro Hospitalario 20 de Noviembre, del ISSSTE, procedente de la Clínica de Especialidades Dentales, donde se le había internado para extracciones múltiples bajo anestesia general. El examen clínico en la consulta preanestésica había sido normal, con cifras tensionales de 110/70, temperatura bucal de 37°C y posible carditis reumática, diagnosticada por soplo audible en cuarto espacio intercostal y datos de sobrecarga derecha en el electrocardiograma. El día de la intervención se le administraron por vía oral 75 mg de Seconal y 0.5 mg de aminoóxido de atropina intramuscularmente. La

anestesia se indujo a las 10.00 horas con ciclopropano, seguida de la administración de 20 mg de succinilcolina intravenosa para facilitar la intubación nasotraqueal, manteniéndose la anestesia con halotano, O_2 durante 20 minutos, al final de los cuales se presentó taquicardia de 160 por minuto y en ese momento se notó la piel muy caliente, hiperventilación espontánea y la temperatura oral era de $40^{\circ}C$. Se iniciaron maniobras de enfriamiento con enemas helados y compresas húmedas y se aplicó 0.1 mg de lanatósido C de digital. Se decidió trasladarlo al Hospital 20 de Noviembre, donde ingresó a las 11.45 horas en estado semicomatoso taquipneico, con convulsiones tónicas generalizadas, temperatura rectal de $39^{\circ}C$, frecuencia cardíaca de 160 por minuto, T.A. de 100/80, hemorragia gingival considerable en el sitio de las extracciones e intubado con sonda nasotraqueal. A su llegada se le aplicó suero glucosado intravenoso frío, con 100 mg de hidrocortisona y se le trasladó a la unidad de recuperación postanestésica, en donde se le colocó en el aparato Termo-O-Rite; se le pasó sonda a estómago y se hicieron lavados frecuentes con suero helado; se conectó ventilador Bird para respiración asistida, se tomó electrocardiograma y temperatura rectal con termómetro eléctrico.

Se logró mantener la temperatura entre 39 y $40^{\circ}C$, desde su ingreso hasta las 15.00 horas, momento en el cual comenzó a presentar cianosis distal, no obstante haber estado hiperventilando espontáneamente con fracción inspiratoria de oxígeno de 60%. Se elevó la temperatura a $41.6^{\circ}C$, con mayor taquipnea y a las 17.00 horas se presentó paro respiratorio con bradicardia de 30 a 40 latidos por minuto. Se dio masaje

cardíaco externo, se cambió la sonda nasotraqueal a orotraqueal de mayor calibre; se le aplicaron 0.2 mg de atropina intravenosa y se le administraron 4 ampulas de bicarbonato de sodio (178 mEq.). Se presentaron convulsiones en 5 a 6 ocasiones y excitación motora intensa, por lo que se le aplicó, por vía endovenosa, una ampolleta de sulfato de magnesio al 10%, cada tres horas, 125 mg de difenilhidantoinato sódico, con el mismo horario y 500 ml de solución glucosada al 10%, con 40 unidades de insulina. Se le colocó en el respirador automático Bird con presión positiva intermitente.

Durante la noche continuó la fiebre y se hicieron más espaciadas las crisis convulsivas; la orina obtenida por sonda de Foley fue de franco color magenta. Alrededor de las 5.00 horas del 12 de septiembre de 1970, diecinueve horas después de iniciada la anestesia, empezó a haber recuperación de la conciencia y para las 8.20 horas del mismo día, la temperatura había descendido a $37.3^{\circ}C$; la frecuencia cardíaca era de 112 por minuto, había respiraciones espontáneas amplias y restablecimiento total de la conciencia, por lo que se retiró el ventilador y dos horas después, se suprimió el tubo endotraqueal.

Permaneció en el hospital las siguientes cuarenta y ocho horas, período en el cual se le hizo examen neurológico completo, biopsia de músculo glúteo y examen de fosfocinasa de la creatina y deshidrogenasa láctica durante dos días consecutivos. Se practicó la investigación de estas dos bioenzimas en los padres del niño y en tres de sus cuatro hermanos. (Tabla V). Se le dio de alta el 14 de noviembre de 1970, en buenas condiciones.

TABLA V

VALORES DE FOSFOCINASA DE LA CREATINA (FCC) Y DESHIDROGENASA LÁCTICA (DHL) EN LOS PADRES Y HERMANOS DEL CASO PRESENTADO

<i>Parentesco</i>	<i>Edad</i>	<i>FCC</i>	<i>DHL</i>
Padre	39	21	400
Madre	35	53.5	360
Hermano	13	21	480
Hermana	11	2	360
Paciente	7	1380	3000
Hermana	5	420	620

Los valores normales con las técnicas empleadas son:
FCC: menos de 20 U. DHL: menos de 300 U.

Los exámenes de laboratorio se presentan en la tabla VI.

TABLA VI

EXAMENES DE LABORATORIO

<i>Fecha del estudio</i>	11-XI-70	12-XI-70	14-XI-70
Tiempo hemorragia	1'		
Tiempo coagulación	6' 10"		
Tiempo protrombina	16"-60%		
Transaminasa oxalacética	160 U		
Transaminasa pirúvica	78 U		
Fosfoquinas de la creatina		214 U	1380 U
Deshidrogenasa láctica		2120 U	3000 U
Sodio	160 mEq	139 mEq	
Potasio	9 mEq	4.3 mEq	
Cloro	106.5 mEq	102 mEq	
CO ₂	21.62 mEq	29.4 mEq	
Leucocitos	22800	21 200	
Neutrófilos	88%	95%	
pH	7.03	7.35	
Pa CO ₂	87	27	
Pa O ₂	32	91	
Hemoglobinuria.	++++	++++	

Tratamiento. Ya que en el momento actual no contamos con medios para corregir la alteración bioquímica característica de este síndrome el éxito del tratamiento precisa de la interrupción rápida de los agentes anestésicos y de la aplicación de medidas de enfriamiento, lo más enérgicamente que sea posible en el momento. En seguida, las medidas para combatir la acidosis.

La hiperventilación es mandatoria, de preferencia con ventilador automático y en circuito abierto.

Administración de magnesio por sus propiedades depresoras de la glucólisis y su acción protectora contra los efectos de la tirosina y posiblemente otros fármacos, en la regulación de la temperatura⁹. Mediciones frecuentes de electrolitos. (Tabla VII).

TABLA VII

TRATAMIENTO

1. Suspender la anestesia en cuanto se sospeche el síndrome
2. Iniciar enfriamiento:
 - a) Superficie
 - b) Inmersión
 - c) Intragástrico e intrarrectal
 - d) Perfusión extracorporal
3. Corrección de la acidosis e hipercalémia:

NaHCO₃, THAM, gluconato de calcio, glucosa e insulina, administración de magnesio iv.
4. Hiperventilación con O₂ al 100%
5. Mediciones frecuentes de electrólitos
Control ECG de actividad cardíaca
Control de orina.—Manitol
P.V.

SUMMARY

A case of acute hyperpyrexia during anesthesia, successfully treated, is presented. It was a 7 year-old child who was admitted to the hospital for multiple dental extractions. Anesthesia was induced with cyclopropane and intravenous succinylcholine, 20 mg was given, halothane was administered for maintenance of anesthesia, after 20 minutes tachycardia and a temperature raise

to 40°C were observed. Cold glucose intravenous solution, gastric lavage with cold solutions, assisted respiration and intravenous magnesium sulphate, were administered. Recuperation started about 17 hours after initiation of the anesthesia and there was complete recovery.

REFERENCIAS

1. Ryan, J. F. y Papper, E. M.: Malignant fever during anesthesia. *Anesth.* 32:196, 1970.
2. Denborough, M. A. y col.: Anesthetic deaths in a family. *Brit. J. Anaesth.* 34:395, 1962.
3. Harrison, G. G., Saunders, S. J. y col.: Malignant hyperpyrexia and a method for its prediction. *Brit. J. Anaesth.* 41:844, 1969.
4. Fink, B. R. y Kenny, G. E.: Metabolic effects of volatile anesthetics in cell culture. *Anesth.* 29:505, 1968.
5. Wilson, R. D. y col.: Disturbances of oxidative phosphorylation mechanism as a possible etiology factor in sudden unexplained hyperthermia during anesthesia. *Anesth.* 27:231, 1966.
6. Challoner, D. R.: Hypermetabolic states. *Lancet* 2:681, 1966.
7. Britt, B. A. y Kalow W. y col.: Hereditary aspects of malignant hyperthermia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 16:89, 1969.
8. Aldrete, J. y Padfield, A.: Possible predictive tests for malignant hyperthermia during anesthesia. J.A.M.A. (en prensa).
9. Aldrete, J. A.: Comunicación personal. Publicada en parte en: Magnesio en la toxemia gravídica. *Rev. Mex. Anest.*, 19:241, 1970.