

Tratamiento farmacológico de la hiperpirexia maligna

DR. JAIME A. WIKINSKI *

LA hiperpirexia maligna (HM) es una enfermedad farmacogenética de etiología poco clara que se presenta en el ser humano con una frecuencia variable entre 1:15,000 y 1:50,000 habitantes, y que se da también en algunas razas de cerdos. Los datos hasta ahora reunidos parecen indicar que se trata de un cuadro de origen predominantemente miopático, aunque hay evidencias cada vez más numerosas que sugieren una intervención del sistema nervioso central en su aparición.^{1,2}

En individuos susceptibles, la acción de algunos fármacos empleados durante la anestesia actúa como detonante de una serie de procesos metabólicos celulares aberrantes, que alteran el metabolismo muscular normal con producción de una serie de manifestaciones clínicas que componen el cuadro de HM.

Los procedimientos terapéuticos farmacológicos que nos ocupan pueden ser de *naturaleza etiopatogénica* o *sintomática*.

Los de *naturaleza etiopatogénica* pretenden

tratar o prevenir la afección con medidas que tienden a componer el desajuste metabólico originado por la noxa desencadenante de la HM y, a través de este mecanismo, liberar al organismo enfermo de las consecuencias clínicas cuyo desenlace es la muerte en una gran proporción de casos. Entre los medicamentos que componen este grupo mencionaremos a la procaína, la procaïnamida y el dantroleno.

Los procedimientos terapéuticos farmacológicos de *naturaleza sintomática* sólo pretenden combatir las manifestaciones más sobresalientes que caracterizan a la HM. Entre ellos debemos destacar a los corticoides, los alcalinizantes, los antitérmicos centrales, los diuréticos, los tranquilizantes y el oxígeno.

Pasaremos somera revista a los fármacos empleados en uno y otro grupo.

PROCAÍNA

Para comprender en toda su profundidad el fundamento de su empleo conviene hacer un breve repaso de algunos aspectos etiopatogénicos del cuadro de HM, en especial

* Profesor Agregado, Departamento de Anestesiología, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

los que se relacionan con el metabolismo del calcio.

Un hecho evidente en el grupo de pacientes que cursan la enfermedad con rigidez muscular, y que representa un 75 por ciento de los casos, es que una de las manifestaciones iniciales e iniciadoras del cuadro es la alteración de las concentraciones del calcio sérico y mioplásmico. Esta alteración respondería a procesos degenerativos primitivos de las membranas fijadoras de calcio de las organelas celulares, aún cuando existen evidencias de que ella puede responder también a lesiones primarias de la neurona motora.³

La acumulación de calcio en el mioplasma desencadena una serie de perturbaciones metabólicas que configuran el cuadro sintomático de la HM. Así, un aumento moderado de calcio activa la fosforilación oxidativa con conversión del glucógeno muscular en piruvato por vía de la reacción de Embden y Meyerhof.⁴ Bajo las condiciones de anaerobiosis prevalentes durante la HM, se forma ácido láctico. El exceso de lactato es llevado al hígado donde se oxida con formación de CO₂ y agua, o es convertido en glucosa. Ambos eventos se asocian con gran producción de calor. El piruvato captado por las mitocondrias entra en el ciclo de Krebs y hay nueva producción de calor. En esta etapa inicial del cuadro se observa un aumento en la producción de ATP.

Un aumento mayor de calcio mioplásmico, en presencia de magnesio, activa una miosina ATPasa que hidroliza rápidamente el ATP o ADP con gran consumo de O₂ y producción de calor. Al prevenir también la acción de la tropomina permite la interacción de miosina y actina, que, utilizando

la energía proveniente de la hidrólisis del ATP se combinan para formar una actomiosina corta y rígida.

A medida que sigue aumentando la concentración de calcio mioplásmico parte del mismo penetra en la mitocondria donde en un primer momento es acumulado a favor de la energía liberada por la hidrólisis del ATP. Pero a medida que el ATP es consumido se modifica sustancialmente la permeabilidad de la membrana muscular, que se hace permeable a los iones intracelulares (potasio, fosfatos), al igual que a moléculas de gran tamaño y distinta naturaleza (miohemoglobina, enzimas intracelulares, etc.). Estos hechos explican el cuadro humoral característico de las etapas avanzadas en el síndrome de HM.

Por lo tanto, el cuadro clínico podría deberse a un defecto primario o secundario de las membranas encargadas de almacenar el calcio. En tal caso las medidas terapéuticas deberán tender a frenar el proceso de liberación de este catión para recomponer la integridad funcional de las membranas del retículo sacroplásmico, del sarcolema y de las mitocondrias.

La procaína, un anestésico local éster derivado, es un poderoso estabilizador de las membranas excitables⁵ que interactúa con los mismos grupos aniónicos de los polímeros de las membranas a los que se fija normalmente el calcio.⁶ Esta acción farmacológica tan particular de la procaína explicaría el éxito logrado en el campo experimental y en el humano en el tratamiento y la profilaxis de la HM.

Las críticas a su empleo y aun los fracasos descritos^{7,8} no justifican de ninguna manera la abstención en su utilización, ya

que los casos positivos permiten alentar gran optimismo para contribuir a solucionar un cuadro tan grave.

Las dosis propuestas para el tratamiento de la HM varían según los autores. Así Harrison⁹ propone una dosis inicial de 2 gramos de clorhidrato de procaína al 2 por ciento inyectados por vía intravenosa en 5 a 6 minutos, para continuar luego con una dosis de mantenimiento de 0.2 mg./Kg. por minuto en una solución de dextrosa al 5 por ciento en agua. Esta dosis inicial nos parece excesiva. La experiencia que hemos acumulado en el empleo de la procaína intravenosa como anestésico general^{10,11} nos induce a considerar peligrosa la administración de dosis iniciales que superen los 10 mg./Kg. en cuatro a seis minutos. Frente a dosis más elevadas existe siempre el peligro de hipotensión, aumento de la taquicardia y aparición de un cuadro convulsivo que puede acentuar la rigidez muscular, la temperatura corporal y la hipoxia. Aún en los casos en los que se hubiese recurrido al empleo de relajantes musculares para resolver la contractura muscular, las descargas de origen nervioso central pueden producir un daño neurológico que agrave la situación del paciente.

Nos parece más conveniente la dosis propuesta por Beldoves y cols.¹² quienes infunden 800 mg. de procaína en 8 minutos como dosis inicial, habiendo conseguido la remisión completa de la sintomatología clínica en 19 minutos. Una dosis de mantenimiento que nos parece conveniente por su escasa repercusión sobre el estado físico del paciente es la de 0.2 a 0.7 mg./Kg. por minuto, siendo la dosis promedio para el mantenimiento de una anestesia con pro-

caína intravenosa entre los 0.5 y los 0.8 mg./Kg. por minuto; la dosis menor corresponde a niños o viejos y la dosis más elevada a adultos con buen estado físico.

Britt⁴ propone la dosis inicial de 1 gramo, inyectada por vía intravenosa en unos cinco minutos.

En todos los casos de tratamiento se debe establecer un estricto control de presión arterial, frecuencia del pulso y del electrocardiograma. Los signos característicos de una intoxicación por procaína tal como se pueden visualizar en el trazado electrocardiográfico son: ensanchamiento y profundización de la onda S, aumento franco de la frecuencia cardíaca y aplanamiento de la onda T.¹³

Respecto al empleo de otros anestésicos locales para el tratamiento de la HM no hay acuerdo. Britt⁴ los encuentra contraindicados en pacientes con HM que no presentan rigidez muscular, ya que en ellos el defecto principal no parece relacionarse con alteraciones en el metabolismo del calcio. Por su lado Hopkins⁴ ha señalado la aparición de hipertermia maligna luego de la aplicación de anestésicos locales.

El caso descrito por Mac Lachan⁷ en el cual fracasó aparentemente el tratamiento con procaína debe atribuirse a una falla en la dosis empleada. Una infusión de 600 mg. de procaína en 20 minutos difícilmente puede alcanzar concentraciones plasmáticas y tisulares útiles del anestésico local las que deberían oscilar entre los 6 y los 30 µg./ml. de plasma. La hipotensión observada por este autor posiblemente se debió al progreso inexorable del cuadro de HM insuficientemente tratado.

El escaso éxito obtenido por Gronert y

cols.⁸ en la profilaxis o prevención y tratamiento del cuadro en cerdos susceptibles a HM se podría atribuir a diferencias de especie que es uno de los factores que hacen difícil extrapolar los resultados experimentales observados en animales a los casos humanos.¹⁴

En conclusión, creo que la procaína debe intentarse en todos los casos de HM hasta que una evidencia mayor nos asegure de su escasa eficacia.

Procaïnámida

Es también abundante la evidencia recogida sobre la efectividad de este fármaco, íntimamente emparentado con la procaína, para el tratamiento y la profilaxis de la HM.¹⁵ Respecto a su mecanismo de acción terapéutica caben las mismas apreciaciones que las relacionadas con la procaína.

Noble y cols.¹⁶ obtuvieron éxito en un caso con la infusión de cinco minutos de 200 mg. de procaïnámida disueltos en 200 ml. de dextrosa al 5 por ciento en agua, con una dosis de mantenimiento de 200 mg. en 1,000 ml. de dextrosa al 5 por ciento en solución salina. En este caso hubo remisión completa de los síntomas sin tener que recurrir a hipotermia.

Brebner y cols.²⁷ inyectan 100 mg. de procaïnámida en bolo, y luego infunden unos 900 mg. en una solución de dextrosa al 5 por ciento durante un lapso de 30 minutos, obteniendo la reducción de la frecuencia cardíaca y de la temperatura en dicho plazo. Harrison por su lado,⁹ diluye 1 gramo de droga en 500 ml. de dextrosa al 5 por ciento y la ministra en goteo hasta la remisión del cuadro.

Dantrolene

Es un relajante muscular relativamente nuevo distribuido por la casa Norwich Pharmacol. Co. cuyo mecanismo de acción difiere de los relajantes habitualmente empleados en la clínica, ya que su efecto no se produce en la unión mioneural sino a través de un complejo mecanismo intracelular que afecta el desplazamiento del calcio desde el retículo sarcoplásmico.¹⁸ Por esta razón, su acción sobre el síndrome de HM se da sobre todo en los casos que se acompañan de rigidez muscular por un mecanismo similar a la de los agentes mencionados previamente. Harrison¹⁹ señaló recientemente el efecto preventivo del dantrolene *in vivo* en casos de HM en porcinos, y Andersen y cols.²⁰ lo hicieron en demostraciones *in vitro*. Ocho, de nueve pacientes tratados han sobrevivido (Aldrete, J.A. comunicación personal). La dosis propuesta para animales de experimentación es de 10 mg./Kg. por vía intravenosa; además por vía oral se puede tratar profilácticamente dos días antes de la intervención quirúrgica.

Agentes alcalinizantes

La acidosis metabólica es uno de los componentes invariables del cuadro de HM. Esta situación se debe resolver con el uso de bicarbonato de sodio o THAM. Las dosis variarán según la gravedad del cuadro humoral y la edad del paciente.

Antitérmicos centrales

En un caso reciente²¹ asociado al empleo del Enflurane, Pan y cols. tuvieron

éxito al aplicar una terapéutica de orden general y agentes antitérmicos de acción central como la aspirina y el acetaminofén, ambos administrados por vía rectal. El razonamiento de los autores para proponer su empleo se basa en el supuesto de que la hiperpirexia tiene un origen predominantemente central.

Diuréticos

Los derivados de la furosemida que inhiben la reabsorción tubular de sodio, al igual que los derivados de la benzotiadiazina (tiazidas), son sumamente convenientes en el caso de hipernatremia por administración de grandes cantidades de bicarbonato de sodio para el tratamiento de la acidosis metabólica.²²

Los diuréticos osmóticos como el manitol deberán ser utilizados en los casos en los que se tema una insuficiencia renal por la mioglobinuria.

Otras medidas complementarias

En todos los casos se debe administrar oxígeno en altas concentraciones, ya que el cuadro se acompaña de una hipoxia relativa dado el gran consumo originado por el hipemetabolismo que caracteriza la HM.

En el caso de requerirse tranquilizantes para proceder a la hipotermia es conveniente el uso de clorpromazina que en dosis de 50 mg. produce sedación y ayuda al enfriamiento corporal.

Otra medida conveniente es la utilización de corticoides en dosis generosas con el objeto de combatir la instalación de una insuficiencia suprarrenal que puede ser condicionada por el estado de *stress*, e hipoxia.

RESUMEN

Se hacen consideraciones etiopatogénicas y terapéuticas de la hipertermia maligna, entidad al parecer de origen predominantemente miopático con intervención importante del sistema nervioso central en su aparición, que se presenta raramente en individuos susceptibles en los cuales la acción de algunos fármacos empleados en anestesia desencadenan una serie de procesos metabólicos celulares aberrantes, a nivel muscular, en los que principalmente está alterado el metabolismo del calcio.

Se sugieren dos tipos de tratamiento farmacológico: uno con productos etiopatogénicos a base de procina, procaínamida o dentrolene y otro de apoyo y sintomático consistente en el uso de agentes alcalinizantes, antitérminos centrales y diuréticos, así como la administración en caso necesario de oxígeno en concentraciones altas, tranquilizantes, corticoesteroides e hipotermia.

SUMMARY

Etiopathogenic and therapeutic considerations about malignant hyperthermia, are made. This entity seems to be of a predominant myopathic origin, with an important participation of the central nervous system as to its initiation. The condition is rare and appears in susceptible individuals in whom some anesthetic medication causes some cellular metabolic processes (aberrant) at muscle level. In this situation calcium metabolism is altered. Two types of pharmacologic treatment are suggested.

BIBLIOGRAFIA

1. La Cour, D.; Juul-Jensen, P. y Reske Nielsen, E.: *Central and peripheral mechanism in malignant hyperthermia*, *International Symposium on Malignant Hyperthermia*. 1st. ed. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1975, pág. 380.
2. Kerr, D. D.; Wingard, D. W. y Gatz, E. E.: *Prevention of porcine malignant hyperthermia by epidural blockade*. *Anesthesiol.* 42:307, 1975.
3. Zsigmond, E. K.; Starkweater, W. H.; Duboff, G. S. y Flynn, K. A.: *Abnormal creatin phosphokinase isoenzyme pattern in families with malignant hyperpirexia*. *Anesth. Analg.* 51:827, 1972.
4. Britt, B. A.: *Recent advances in malignant hyperthermia*. *Anesth. Analg.* 51:841, 1972.
5. Goldman, D. E. y Blaustein, M. P.: *Ions, drugs and the axon membrane*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 137:967, 1966.
6. Diamond, B. I.; Havdala, H. S. y Sabelli, H. C.: *Differential membrane effects of general and local anesthetics*. *Anesthesiol.* 43:651, 1975.
7. Mac Lachlan, D. y Forrest, A. L.: *Procaine and malignant hyperthermia*. *Lancet* 1:355, 1974.
8. Gronert, G. A.; Milde, J. H. y Theye, R. A.: *Porcine malignant hyperthermia induced by halothane and succinylcholine: failure of treatment with procaine and procainamide*. *Anesthesiol.* 44:124, 1976.
9. Harrison, G. G.: *Anesthetic induced malignant hyperpirexia: a suggested method of treatment*. *Brit. Med. J.* 3:454, 1971.
10. Wikinski, J. A.; Usubiaga, J. E.; Wikinski, R. L.; Usubiaga, L.; Pontremoli, M. y Torrieri, A.: *Valoración clínica de la procaina como anestésico general*. III Congreso Mundial de Anestesiología, Sao Paulo. Tomo 2, 1964, pág. 216.
11. Wikinski, J. A.; Wikinski, R. L. y Demichelli, N.: *Concentraciones plasmáticas de ácidos grasos no esterificados (NEFA) durante anestesia general con procaina intravenosa*. 14º Congreso Argentino de Anestesiología. Tomo 1, 1973, pág. 103.
12. Beldavs, J.; Small, V. y Cooper, D. A.: *Post-operative malignant hyperthermia: a case report*. *Canad. Anesth. Soc. J.* 18:202, 1971.
13. Wikinski, J. A.; Usubiaga, J. E. y Wikinski, R. L.: *Cardiovascular and neurological effects of 4.000 mg. of procaine*. *J.A.M.A.* 213:621, 1970.
14. Britt, B. A.: *Malignant hyperthermia*. En: *Metabolic Aspects, of anesthesia*. Vol. 11, F. A. Davis Co., Philadelphia, 1975, pág. 61.
15. Strobel, G. E. y Bianchi, C. P.: *An in vitro model of anesthetic hypertonic hyperpirexia, halothane-caffeine induced muscle contractures: prevention of contracture by procainamide*. *Anesthesiol.* 35:465, 1972.
16. Noble, W. H.; McKee, D. y Gates, B.: *Malignant hyperthermia with rigidity successfully treated with procainamide*. *Anesthesiol.* 39:450, 1973.
17. Brebner, J. y Josefowicz, J. A.: *Procainamide therapy of malignant hyperthermia; a case report*. *Canad. Anesth. Soc. J.* 21:96, 1974.
18. Ellis, K. O. y Carpenter, J. F.: *Mechanism of control of skeletal muscle contraction by dantrolene sodium*. *Arch. Phys. Med. Rehab.* 55:362, 1974.
19. Harrison, G. G.: *Control of the malignant hyperpirexic syndrome in MHS swin by dantrolene sodium*. *Brit. J. Anesth.* 47:62, 1975.
20. Anderson, I. L. y Jones, E. W.: *Porcine malignant hiperthermia. Effect of Dantrolene sodium on in-vitro halothane-induced contraction of susceptible muscle*. *Anesthesiol.* 44:57, 1976.
21. Pan, T. H.; Wollack, A. R. y DeMarco, J. A.: *Malignant hyperthermia associated with enflurane anesthesia: a case report*. *Anesth. Analg.* *Curr. Res.* 54:47, 1975.
22. Relton, J. E. S.; Britt, B. A. y Steward, D. J.: *Malignant hyperpirexia*. *Brit. J. Anesthesia* 45:269, 1973.