

HIPERTERMIA MALIGNA

*DR. JOSÉ ROMERO PEÑA

RESUMEN

Se revisa la bibliografía sobre hipertermia maligna, tema de gran importancia cuya frecuencia se ha incrementado. Los avances de la tecnología médica han permitido detectar este síndrome, de elevada mortalidad que la hacen sumamente alarmante.

SUMMARY

The purpose of this paper is a review of the literature concerning malignant hyperthermia. This syndrome has reached enormous proportions to date. The advances in medical technology have permitted the diagnosis of a growing number of cases of malignant hyperthermia, a condition with a very high mortality.

INTRODUCCION

LA fisiopatología de la hipertermia maligna sigue siendo objeto de investigación, ya que sus características aún no se han definido con precisión. Su tratamiento no es satisfactorio hasta la fecha y sólo ha consistido en medidas generales. No existe todavía un tratamiento específico eficaz, el cual, para tener éxito, depende en gran parte de la fase en que sea detectado el síndrome.

HIPERTERMIA MALIGNA

Historia: La hipertermia maligna fue

descrita por Tuttle en 1900, por Moschcowitz en 1916 y por Burford en 1940. Es responsable de la muerte en el post-operatorio de algunos pacientes. El cuadro clínico en algunos casos actuales difiere del descrito por esos autores en las pasadas décadas. Guedel (1951) descubrió seis casos fatales de hipertermia con temperaturas alrededor de 106-109 grados F. Brown (1956) publicó la muerte de un joven con temperatura de 110 grados F., durante la anestesia general que se acompañó de cianosis y rigidez muscular. Denborough y col. (1960) describieron que en una familia 39 miembros fueron expuestos a manejos quirúrgicos bajo anestesia

*Anestesiólogo del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 3-A. Instituto Mexicano del Seguro Social.

general y 10 de ellos fallecieron por un cuadro para el que sugirieron un patrón genético. La Sociedad Americana de Anestesiología en 1962 publicó tres casos, Saydman Havarad y Eger (1964) y estephen (1965) publicaron artículos encaminados a poner más atención en este síndrome.

La gran cantidad de casos publicados en los recientes años deben hacer pensar que no se trata de un problema raro y que se debe tener muy presente.

En un Symposium Internacional en Toronto (1972) se señaló la importancia de esta complicación en la que es fundamental su rápido reconocimiento para un adecuado manejo dado el índice de mortalidad tan alto que representa.

Sinonimia: Hipertermia maligna fulminante, hiprtermia maligna hipertónica, hiperpirexia maligna.

Índice y Mortalidad. Algunos autores señalan que este síndrome se ve como complicación en algo más de 1: 100,000 anestesiás generales.

Britt y col. lo calculan en una vez por 10,000 pacientes sometidos a anestesia general, con variaciones extremas de 1: 5,000 a 1: 70,000. Se ve en pacientes desde los dos meses de edad hasta 70 años. La mortalidad en Norte América es de 68 a 70%.

Aspectos hereditarios. Denborough y col. (1960) fueron los primeros en sugerir que la hipertermia maligna es una anomalía genética. Estudios subsecuentes lo han confirmado (Britt, Locher y Kalow, (1969); Barlow e Isaacs, (1970); Isaacs y Barlow (1970); Zsigmond (1972).

Al parecer se trata de un carácter autosómico dominante con penetrancia reducida y con expresiones variables.

Relton (1956) describe que algunos pacientes exhiben anomalías somáticas y esqueléticas: ptosis, estrabismo, escoliosis o hernias.

La anomalía asociada más frecuente es la miopatía hereditaria subclínica.

Aspectos etiológicos. Se han hecho al respecto y se están efectuando estudios tendientes a dilucidar este problema a fin de enfocar una profilaxis y terapéuticas adecuadas (muy importante la primera e imprescindible la segunda).

Hall y col. atribuyen la hipertermia a la aplicación de la succinilcolina. Harrison trabajando con cerdos considera que es debido a la administración de las combinaciones: oxígeno, flurothane, óxido nítrico. Sin embargo, el síndrome se ha presentado en pacientes que no recibieron esta mezcla.

Wang, Emerson y Moffit hacen especulaciones teóricas sobre la posibilidad de que sea

un enlace inadecuado de la fosforilación oxidativa con producción incontrolada de calor.

Hoch y col. lo citan como un factor patógeno en la tirotoxicosis y lo comparan con lo que especulativamente puede ser causa de la hipertermia.

Mills y Maroy, precisan que se trata de una mala distribución del calcio, fenómeno que aparece cuando se emplean los agentes anestésicos comunes, principalmente los relajantes musculares como la succinilcolina y el suxametonio.

Patogenia. Aproximadamente el 75% de los casos descritos presentan hipertonia generalizada de músculos esqueléticos con severidad variable. La presencia o ausencia de rigidez muscular depende de defectos genéticos individuales. Pero también hay que tomar en cuenta la influencia de algunos factores como la administración previa de atropina, ejercicio reciente, niveles bajos de magnesio, dieta con fosfato alto o ingestión de anfetaminas.

Furniss. (1972), revisó la literatura y describió dos grupos: a) pacientes con anomalía típica hereditaria, a temprana edad, sensibles al suxametonio y con anomalías en la membrana de la célula muscular y en su mitocondria; b) enfermedad esporádica, con membrana celular es normal y que sólo presenta alteraciones o defectos en la mitocondria.

Harrison y col. han hallado en el laboratorio disminución en el contenido muscular de trifosfato de adenosina. Lograron reproducir el síndrome en cerdos de raza Landrace, bajo anestesia con halothane y administración de succinilcolina. Ha mencionado que el bromuro de pancuronio también actúa como desencadenante del síndrome en pacientes susceptibles. Chals-Tray lo describió en estudios efectuados en cerdos pequeños.

Larad y col. observaron que la hipertermia maligna, problema determinado genéticamente, tiene una mortalidad del 60%; además hallaron aumento de la creatinina fosfofinasa en el suero.

Tousa y Brucke observaron que es rara la hipertermia maligna en pacientes manejados con neuroleptoanalgesia, y que quienes tienen daño musculoesquelético son candidatos a desarrollar el síndrome.

Las alteraciones enzimáticas más frecuentes son elevación de la CPK, GOT, GPT, LDH. Las biopsias musculares muestran necrosis en 30 a 50 casos estudiados, con límites de las mitocondrias irregulares. (Zinganne II K).

Se piensa que las contracciones musculares son debidas a las altas concentraciones de calcio en el mioplasma, consecutivas a cambios metabólicos en el retículo sarcoplásmico.

Otros piensan que hay elevación de calcio dentro de las células porque hay varios efectos desfavorables como si fuese un transporte electrónico desacoplado a la fosforilación oxidativa, con disminución en la formación de ATP, mientras que el electrón transformado continúa en el máximo de aceleración consumiendo grandes cantidades de oxígeno y con formación excesiva de CO_2 . Se produce así un desnivel entre producción y consumo de ATP, con insuficiente energía para el transporte de la membrana celular. Salen de la célula el potasio, la mioglobina, enzimas y fosfatos. Al bajar este ión del líquido intracelular, se produce tetania, siendo mayor la cantidad de partículas que entran a la célula con penetración de agua subsecuente; el potasio liberado es rápidamente excretado y se produce hipocalcemia.

El metabolismo basal aumenta considerablemente, lo que a su vez aumenta el consumo de oxígeno; se provoca así un aumento de catabolitos ácidos con producción de acidosis e hipoxia que se traduce en edema cerebral y pulmonar intersticial. Otro factor productor de acidosis es la hipoventilación. Otros trastornos fisiológicos causados por la hipotermia profunda son: hipovolemia, deshidratación, hipotensión, daño tisular irreversible. La hipotensión se asocia a disminución de perfusión tisular con probable aumento de la acidosis en los tejidos. La hipovolemia ocurre secundariamente a la pérdida de líquidos por el pulmón y la piel. La hipoxia es resultado de múltiples factores: a) bloqueos y atelectasias pulmonares que no permiten el intercambio de gases adecuadamente; b) hipoventilación, e hipoxia en los tejidos por baja tensión de oxígeno lo que disminuye la perfusión.

En general, las condiciones físicas de los pacientes antes de presentar el síndrome son buenas y se señalan escasos antecedentes positivos. La acidosis metabólica y respiratoria relacionados a cambios en el nivel de oxígeno arterial, se ha controlado con hiperventilación y mezclas ricas de oxígeno.

Wilson describe alteraciones cardiovasculares y disnea principalmente en el síndrome de hipotermia. Las convulsiones que generalmente se presentan en el extremo del síndrome son de mal pronóstico.

Con relativa frecuencia entre 90 y 150 min. de haberse iniciado la anestesia; el enfermo presenta signos como piel caliente, diaforesis inicial, taquicardia, calentamiento de la canastilla de cal sodada y temperatura corporal que oscila entre 39 a 43°C. En muchas ocasiones esta signología no se reconoce tempranamente hasta que la temperatura llega a una elevación extrema y los cambios fisiopatológicos se desa-

rollan a una velocidad acelerada con una depresión circulatoria profunda y daño irreversible del sistema nervioso central, que culmina en un gran número de casos con la muerte.

Se presenta hipotensión arterial por disminución del retorno venoso, lo cual va en detrimento importante del gasto cardíaco para terminar con un estado de choque irreversible.

Se supone que aparecen trastornos por coagulación de proteínas, a una temperatura de 43°C.

Se han descrito hemólisis y coagulación de consumo como complicaciones del síndrome, por defecto en las plaquetas o eritrocitos.

Los principales signos de peligro durante una intervención quirúrgica son:

- a) diaforesis.
- b) hipotermia en la piel.
- c) calor en el canister
- d) bradicardia e hipotensión.

Factores desencadenantes:

- 1) Disminución del ATP por:
 - a) inhibición de la respiración en las mitocondrias (Fink y Kenny, 1968).
 - b) alteraciones en la fosforilación oxidativa

y

- c) liberación de energía por una vía no fosforilada (Uhalloner, 1972).

- 2) Factores genéticos (Britt y Kalow) y
- 3) Daño hipotalámico.

Manejo terapéutico. Es importante el reconocimiento temprano del síndrome para su adecuado manejo dado el índice de mortalidad elevado.

Es importante que el anestesiólogo defina prioridad para la anestesia cuyas etapas él manejará en el tratamiento del síndrome. A continuación se da un esquema terapéutico.

Paso I

- 1) Suspender la anestesia
- 2) Administrar oxígeno 100%
- 3) Hiperventilación
- 4) Corregir la acidosis
- 5) Tratar la hiperkalemia
- 6) Enfriamiento
- 7) Terapia con procainamida
- 8) Mantener drenaje de orina
- 9) Régimen planeado

La primera medida que debe tomar el anestesiólogo es suspender los agentes de inhalación. El siguiente paso es administrar oxígeno 100% al paciente. Los primeros signos de este síndrome en animales experimentales, y también en humanos, es una desaturación venosa marcada.

Dado que la acidosis respiratoria es un componente marcado de la hipotermia maligna, debe instituirse la hiperventilación. Los re-

gistros de la PCO_2 han estado en el promedio de 100 Tor o mayor durante el síndrome.

Parte esencial de la terapia es el monitoreo adecuado con los parámetros siguientes:

Paso II

- 1) Electrocardiograma
- 2) Monitor de temperatura
- 3) Cateterización vesical (Sonda de Foley)
- 4) Catéter arterial
- 5) Presión venosa central

Una vez hecho el diagnóstico de hipertermia maligna y determinados el Ph sanguíneo inicial y la PCO_2 se administrará bicarbonato de sodio a dosis apropiadas. Si el anestesiólogo ha hecho el diagnóstico clínico del síndrome, si no hay determinación de gases arteriales es razonable administrar 132.9 Meq. de bicarbonato de sodio I.V. (3 ampulas) como dosis inicial a un paciente de 70 kg. Para un niño, 2 mEq/Kg. de peso como dosis inicial. La administración ulterior de bicarbonato de sodio depende del aumento de fiebre, arritmias, o deterioro del estado del estado cardiovascular.

En los niños la superficie fría con hielo ha demostrado ser uniformemente aceptable (Digby leigh y col.) En adultos es necesario el enfriamiento más rápido como se esquematiza en el siguiente paso:

Paso III

- 1) Institución temprana
- 2) Hielo y solución salina helada
- 3) Vías venosa, gástrica, rectal, incisional

Extracorpórea: Suspender cuando la temperatura disminuya abajo de 101 grados F. Restaurar si la temperatura aumenta.

La rápida administración de solución salina helada (100 ml en 10 minutos con duración de 30 minutos), ha ayudado a disminuir la temperatura.

Es importante mantener un alto flujo urinario debido a la mioglobinemia que puede causar daño renal.

Para asegurar un flujo urinario alto deberá administrarse manitol y furosemide: es deseable un flujo urinario mínimo de 2 ml/kg/hora.

Se sugiere administrar dextrosa al 20% prudentemente en bolos acompañados de 10 U. de insulina simple. La dextrosa provee energía y la insulina, transfiere el azúcar a las células donde puede ser utilizada. La eficacia de esto no ha sido establecida, pero en vista de las cadenas metabólicas en todo el organismo parece procedimiento razonable.

Britt ha insistido en la importancia del uso temprano de drogas. La procainemida es útil en las arritmias ventriculares en este síndrome. Se ha sugerido la utilización del hidroclorehidrato de procaina. Cuyo único problema es la dosis

recomendada en sujetos de 70 kg, que es más del doble de la dosis tóxica de la droga. La dosis inicial I.V. de hidroclorehidrato de procaina debe ser de 30-40 mg/kg seguida de infusión I.V. de 0.2 mg/kg/minuto. Se debe emplear Isuprel simultáneamente debido a la marcada depresión cardiovascular que causa el hidroclorehidrato de procaina. A pesar del uso de Isuprel han ocurrido muerte por hipotensión intratable al administrar hidroclorehidrato de procaina.

La participación del miocardio en la hipoxia, acidosis o desequilibrio ácido-base y electrolítico, propicia las arritmias tempranas y frecuentes.

La hemólisis y el desarrollo de coagulopatías de consumo se presentan en casos severos, por defecto de las plaquetas o de los reitrocitos, como factor primario o secundario de la fiebre. La hemoglobina y la mioglobina ocluyen los túbulos renales causando insuficiencia renal aguda. (Nicholson).

La neuroleptoanalgesia es magnífica para el manejo de pacientes con predisposición a este problema, según lo demostró Locker, pues el haloperidol reduce la permeabilidad de la membrana celular y la contractilidad, al no dejar pasar el calcio al citoplasma. Igual pasa con los anestésicos locales como la procaina y tetracaina que serían ideales en este tipo de pacientes.

Aún no hay la seguridad en el uso de la ketamina aunque ya ha sido probada en pacientes con antecedentes de hipertermia maligna.

Los cambios en los niveles del magnesio son importantes ya que pueden disminuir la fosfocreatinasa y se produce disminución de la glucólisis, aumento de ATP y disminución de la actividad contráctil.

Harrison y col. señalan que la administración de sulfato de magnesio en cerdos con hipertermia maligna evita la muerte; en los humanos no ha sido descrito.

Manifestaciones clínicas. En 1972 Realton describió la hipertonicidad inmediatamente después de administrar suxametonio. Observó otros síntomas inespecíficos: arritmias (taquicardia particularmente), taquipnea, hiperpnea, diaforesis y cianosis así como incremento rápido de la temperatura corporal.

Denborough habla de la rigidez muscular que resiste a la administración de relajantes, respuesta anormal a la succinilcolina con fasciculaciones exageradas y contracción muscular sostenida. La elevación rápida de la temperatura es de uno a dos grados por hora.

A menudo la primera manifestación después de la administración del agente anestésico y del relajante, es la presencia de rigidez

que ocurre en las dos terceras partes de los casos reportados.

Wilson señala que el 72% de 40 pacientes que recibieron succinilcolina, desarrollaron aumento del tono muscular que llegó a las fasciculaciones. Sthephan describió 4 de 12 casos que respondieron anormalmente a la succinilcolina y un tercer caso respondió con espasticidad, rigidez y espasticidad se ha considerado de lo más grave y las convulsiones se presentan en pacientes que han llegado al extremo de la hipertermia. La polipnea de estos pacientes se hace aparente cuando respiran por sí solos.

Para el anestesiólogo y el cirujano quienes no cuentan con un equipo de circulación extracorpórea se ha recomendado la procainamida (Strobel). Parece la terapia farmacológica más aceptable. Se sugiere una infusión I.V. de 1 g en 500Z ml. No causa la marcada depresión cardíaca que da la administración de grandes dosis de hidroclorehidrato de procaina.

Existe un nuevo agente terapéutico, el Dantrolene de Sodio. Es un derivado de la hidantoína la cual hasta el presente es útil para administración oral solamente y, se usa para disminuir la espasticidad en los pacientes con hipertermia maligna. Su modo de acción es la inhibición de los mecanismos de contracción muscular dentro de la célula. Aunque se ha señalado que esto es específicamente producido por la inhibición de la liberación de calcio de la célula muscular, hasta la fecha esto no se ha demostrado. Los estudios al respecto han mostrado que el potencial eléctrico de membrana no cambia y que la droga no es afectada por los relajantes no despolarizantes. Luego entonces la acción no es en la unión neuromuscular.

El dantrolene se recomienda a la dosis de 10 mg/kg I.V. lo que da incremento ligero en la presión arterial y pulso.

Dado que es derivado de la idantoína, no es

fácilmente soluble y se aconsejan los siguientes procedimientos:

300 mg Dantroleno Sódico
26.64 mg Manitol
48 mg NaOH
Agregar agua destilada para 600 ml.

Disolver el manitol primero, seguido de NaOH. El dantrolene se agrega al final. Esto lleva 30 a 40 minutos, requiere agitar intensamente.

Las complicaciones tardías de la hipertermia maligna son:

- 1) Coagulopatía de consumo
- 2) Daño renal
- 3) Hipotermia inadvertida
- 4) Edema pulmonar
- 5) Hiperkalemia
- 6) Necrosis muscular
- 7) Secuela neurológica

La coagulación por consumo se asocia frecuentemente con una cesación de la fiebre, que responde con la buena terapia a base de heparina, y quizá por la administración de plasma fresco criofiltrado.

El edema pulmonar, generalmente sigue a un paro cardíaco, en el acné del síndrome.

La hiperkalemia se ha descrito como secuela de este síndrome. Los niveles de potasio en plasma caen precipitadamente con el retorno a la normalidad de temperatura y en la estabilización del paciente. En las siguientes 24 horas el paciente es extremadamente sensible a la administración de potasio, el cual se empleará solamente si se desarrolla arritmia cardíaca. Los niveles plasmáticos de 2mEq/litro son comunes; son pues muy altos y no ocurren alteraciones en el electrocardiograma, en cuyo caso no deberá ser tratado.

La necrosis muscular consecutiva a la hipoxia y acidosis no es común. Puede haber secuelas neurológicas como paroplejía y descebración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RYAN, J.F.; 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.; SANDERS, S.J. Y COL.: *Malignant hyperpyrexia and method for its prediction*. Brit. J. Anaesth. 41: 844, 1969.
4. WILSON, R.D.; TRABER, D.L.: *Malignant hyperpyrexia. A reexamination*, Sotj. M.J. 64:411-414, April 1971.
5. LARAD, D.E.; RICE, C.P. Y COL.: *Malignant hyperthermia. A study of an affected family*. Brit. J. Anaesth. 44:93-96, 1972.
6. RELTON, J.E.; ESTWARD, D.J. Y COL.: *Malignant hyperpyrexia: A therapeutic and investigative regimen*. Canad. Anaesth. Soc. J. 19:200-202, 1972.
7. TOISA, A.; BRUCK, H.: *Malignant hyperthermia with muscular rigidity during anaesthesia*. Anaesthesia. 20: 212-315, 1971.
8. HARRISON, G.G.: *Anaesthetic-induced malignant hyperpyrexia: A suggested method of treatment*. Brit. Med. J. 3: 454-456, 1971.
9. SAGE, R.E.; HALL, R.J.: *Severe fibrinolysis in fatal malignant hyperpyrexia*. Ned. J. August. 1:255-257, 1972.
10. ZINGANEL, K.; FAUD, R.; SUCHENNIRTH: *Enzyme changes myoglobinuria and muscular necrosis following malignant hyperpyrexia*. A Prakt Anaesth. 7:161-167, 1972.
11. BERMAN, M.C.; KENCH, J.E.: *Biochemical features of malignant hyperthermia*. 1st ed. p. 287. Springfield, Ill: Thomas 1972.
12. KING, J.O.; DENBOROUGH, M.A.; ZAPP, P.W.: *Inheritance of malignant hyperpyrexia*. Lancet. 1:365, 1972.
13. ISAACS, H.; BARLOW, M.B.: *Malignant hyperpyrexia during*

- anaesthesia posible asociación with subclinical myoph-
ty.* Brit. M.J. I: 275, 1970.
14. RELTON, J.E.S.; STWARD, D.J.: *Malignant hyperpyrexia.* Brit. J. Anaesth. 45:269, 1973.
 15. MORRIS, J., NICHOLSON: *Malignant hyperpyrexia, anesthe-
sia and analgesia.* 50:1104-1112, 1971.
 16. BARLOW ISAACS, H.: *Malignant hyperpyrexia deaths in a
family.* Brit. J. Anaesth. 42:1072, 1972.
 17. BRITT, B.A. (1972) *Prevention of malignant hyperthermia.*
International Symposium on Malignant Hyperthermia.
1st Ed p 451 Springfield, 111: Thomas.
 18. FURISS, P.: *The Actiology of Malignant Hyperpyrexia.*
Proc. Roy. Soc. Med. 63:216, 1971.
 19. ZSIGMOND, E.K.; STARKWATHER, W.H.: *Genetic anomaly of
muscle CPK in a family with nialignant hyperpyrexia, IV*
European Congress of Anesthesiology. Praque. Sep. 4,
1970.
 20. MORRIS, J.; NICHOLSON, M.D.E.: *Hipertermia maligna con
anestesia general subsecuente sin novedad.* Anestesia
and Analgesia. 50:1104-1112, 1971.
 21. GORDO, N.W.: *Wyant Malignant Hyperpyrexia Surgery.*
71:473, 1972.
 22. KALOW, W.; BRITT, B.A.; TERRAU, M.E.; HAIST, C.: *Metabolic
error of muscle metabolism after recovery from malign-
ant hyperthermia.* Lancet. 2:895, 1970.
 23. EDWARDS, G.D.: *Brit Fatal hyperpyrexia following the use
of pancuronium bromide in the pig.* Brit. J. Anaesth. 44:
91-92, 1973.