

Hipertermia maligna. Conceptos actuales

Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dra. Gabriela Lázaro-Santiago,** Dr. Jorge Arturo Nava-López***

- * Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI de la Fundación Clínica Médica Sur.
- ** Residente de Anestesiología del Hospital General de Durango.
- *** Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico de la Fundación Clínica Médica Sur.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva.
Fundación Clínica Médica Sur.
Puente de Piedra 150. Col. Toriello Guerra.
Delegación Tlalpan
E-mail: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 07-12-12.

Aceptado para publicación: 15-03-13.

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

RESUMEN

La hipertermia maligna es un desorden farmacogenético del aparato músculo esquelético. Pacientes con hipertermia maligna desarrollan una respuesta metabólica exagerada cuando se ven expuestos a ciertos disparadores como los anestésicos volátiles y la succinilcolina. La incidencia de hipertermia maligna es de 1:5,000 a 1:50,000-100,000 procedimientos anestésicos. La presentación clínica clásica de la hipertermia maligna incluye hipertermia, taquicardia, taquipnea, producción elevada de dióxido de carbono, acidosis, rigidez muscular y rabdomiólisis. Los cambios fisiopatológicos de la hipertermia maligna se deben principalmente a una elevación de la concentración de calcio miocitoplasmático. En la mayoría de los casos, este síndrome se presenta por una anomalía del receptor de rianodina. El dantroleno sódico es el tratamiento farmacológico de elección. La Asociación de Hipertermia Maligna de Estados Unidos recomienda realizar la prueba con cafeína/halotano como forma de diagnóstico preciso de la susceptibilidad para desarrollar hipertermia maligna. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con esta entidad.

Palabras clave: Hipertermia maligna, dantroleno, receptor de rianodina.

SUMMARY

Malignant hyperthermia is a pharmacogenetic musculoskeletal disorder. Patients with malignant hyperthermia experience exaggerated metabolic response when exposed to certain triggers such as volatile anesthetics and succinylcholine. The incidence of malignant hyperthermia ranges from 1:5,000 to 1:50,000-100,000 anesthetics procedures. The classic clinical presentation of malignant hyperthermia include hyperthermia, tachycardia, tachypnea, increased carbon dioxide production, increased oxygen consumption, acidosis, muscle rigidity and rhabdomyolysis. The pathophysiologic changes of malignant hyperthermia are due to uncontrolled elevation of mioplasmic calcium. In most cases, the syndrome is caused by a defect of the ryanodine receptor. Dantrolene sodium is a specific antagonist of the pathophysiologic changes. The Malignant Hyperthermia Association of the United States recommends the caffeine/halothane testing as the most definitive test for malignant hyperthermia susceptibility. The aim of this paper is to review current concepts related to this entity.

Key words: Malignant hyperthermia, dantrolene, ryanodine receptor.

La hipertermia maligna (HM) es un desorden genético complejo del sistema músculo esquelético que se manifiesta típicamente como una crisis de hipermetabolismo, cuando pacientes susceptibles reciben algún tipo de medicamentos, generalmente de uso anestésico⁽¹⁻³⁾. Es una entidad grave que se asocia a una elevada morbimortalidad. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de hipertermia maligna durante la anestesia general estimada es 1:5,000 - 1:50,000-100,000 y se reduce a 1:220,000 cuando se evita la succinilcolina; y de la crisis de HM fulminante es de 1/250,000 anestesiadas^(1,2). Afecta predominantemente a los hombres; sin embargo, la gravedad de la expresión clínica en ambos sexos es la misma, presentándose clásicamente en niños y adultos jóvenes, con una media de 18.3 años, pero también se han descrito casos en pacientes de 6 meses hasta los 78 años de edad^(3,4). Aunque todos los grupos raciales son susceptibles de desarrollar HM, las poblaciones de raza oriental o caucásica, originarias de Japón, Australia y Nueva Zelanda tienen una mayor susceptibilidad a la HM debido a mutaciones específicas relacionadas con el receptor de rianodina implicado en el proceso de acoplamiento excitación-contracción de la célula muscular⁽⁵⁾. En México se desconoce la incidencia de HM; sólo se cuenta con reportes de casos aislados.

En los años 60 la mortalidad reportada era de 80-90%, pero a partir de 1979, con la introducción del dantroleno, la mortalidad ha disminuido significativamente, siendo actualmente del 5%^(1,5).

ETIOLOGÍA

La etiología de la hipertermia maligna (HM) está relacionada con la presencia de uno o varios factores genéticos, ambientales, farmacológicos y miopatías, que tienen como común denominador la liberación excesiva de calcio en el retículo sarcoplasmático del músculo esquelético.

Desde los factores genéticos asociados a HM se han descrito mutaciones genéticas del gen que codifica el receptor de rianodina RYR1, situado en el cromosoma 19. El receptor de rianodina es un canal iónico clave en la regulación de la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático durante el proceso de acoplamiento-excitación-contracción. El 50% de los pacientes susceptibles a HM presentan mutaciones en este gen. El receptor de dihidropiridina (DHP) es un canal iónico regulado por voltaje, que también participa en la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático. El material genético que codifica para el receptor de DHP se encuentra en el cromosoma 1, el 1% de las mutaciones que desarrollan HM se generan por cambios en el gen CACNA1S, que codifica la subunidad alfa de dicho receptor (Cuadro I).

Ciertas miopatías condicionadas por anomalías congénitas del receptor RYR1 y del receptor DHP confieren un mayor riesgo para el desarrollo de HM; éstas incluyen⁽¹⁵⁻¹⁷⁾:

Cuadro I. Clasificación de las mutaciones genéticas asociadas con la susceptibilidad para hipertermia maligna.

Mutación	Localización	Comentarios
MSH 1	Mutación asociada con el gen RYR1 en el <i>locus</i> cromosómico 19q13.1	Mutación más frecuentemente descrita (> 50%)
MSH 2	Mutación asociada con el <i>locus</i> cromosómico 17q11.2-q24, relacionado con el canal de sodio dependiente de voltaje del músculo esquelético. Posible gen: SCN4A	Descrita en las familias norteamericanas y sudafricanas
MSH 3	Mutación asociada con el <i>locus</i> cromosómico 7q21-q22, correspondiente al sitio que codifica la subunidad $\alpha 2/\Delta$ del receptor dihidropiridina, sensor del voltaje del túbulo-T para el RyR. Posible gen: CACNL2A	Los genes causantes todavía no han sido ubicados
MSH 4	Mutación asociada con el <i>locus</i> cromosómico 3q13.1	Los genes causantes todavía no han sido ubicados
MSH 5	Mutación asociada con el gen codificador de la subunidad $\alpha 1$ del receptor de dihidropiridina en el <i>locus</i> cromosómico 1q32. Gen CACLN1A3P	Presente en el 1% de los casos de hipertermia maligna
MSH 6	Mutación asociada con el <i>locus</i> cromosómico 5p	La validez para la mutación MSH6 tiene que ser confirmada

- a) Enfermedad del núcleo central, caracterizada por hipotonía en la infancia, retraso en el desarrollo motor proximal de los miembros inferiores, debilidad muscular y alteraciones músculo esqueléticas asociadas.
- b) Miopatía multicore.
- c) Síndrome de King-Denborough, se caracteriza por hipotonía en el nacimiento, leve debilidad muscular proximal, retraso en el desarrollo motor, ptosis, implantación baja de pabellones auriculares, hipoplasia malar, micrognatia, paladar ojival, *pectus excavatum*, escápula alada, lordosis lumbar y escoliosis torácica.
- d) Miopatía del nativo americano.

Las anomalías músculo esqueléticas como las que se presentan en la distrofia muscular de Duchenne, osteogénesis imperfecta, síndrome de Noonan, parálisis periódica, miopatía mitocondrial, atrofia muscular localizada, calambres, fatiga muscular, estrabismo, ptosis, anomalías maxilofaciales, escoliosis, pie cavo, hernia inguinal y umbilical, criptorquidia y en síndrome neuroléptico maligno, están relacionadas con HM⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Otro mecanismo fisiopatológico que predispone al desarrollo de HM es el ocasionado por fármacos como las estatinas, en donde se ha descrito que reducen la biosíntesis de la coenzima Q10, parte integral de la cadena de transporte de electrones, y alteran la homeostasis celular del calcio, lo que puede llevar a la aparición de miopatía y rabiomólisis^(18,19).

La actividad física extrema, así como los ambientes con temperaturas elevadas favorecen la aparición de isquemia, anoxia y liberación de calcio del retículo sarcoplasmático, por lo que incrementan el riesgo de desarrollar HM. El primer caso de HM relacionado a actividad física extrema y temperaturas elevadas fue descrito en un soldado de 19 años en 1980⁽²²⁾.

Dado que la rabiomólisis conlleva la salida de calcio del retículo sarcoplasmático, muchas de las entidades clínicas asociadas a rabiomólisis (golpe de calor, rabiomólisis inducida por el ejercicio, distrofinopatías, deficiencia de mioadenilato desaminasa, enfermedad de McArdle, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa tipo 2) se encuentran asociadas también a HM^(9,16,22).

Dentro de los agentes anestésicos disparadores de HM se encuentran los anestésicos inhalados (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano) y los relajantes musculares despolarizantes (succinilcolina), que en combinación producen un cuadro clínico severo. Los individuos susceptibles responden de manera anormal a la exposición de estos fármacos^(1,2,16,17,23).

FISIOPATOLOGÍA

La hipertermia maligna (HM) se asocia a un trastorno de la homeostasis del calcio en el interior de la célula muscular. Los canales encargados de los movimientos de calcio entre retículo

lo sarcoplasmático y mioplasma se abren de forma precoz o prolongada en presencia de un agente halogenado. Los canales cálcicos implicados en este mecanismo son el receptor de la rianodina (RYR1) y, quizá en menor grado, el receptor de las dihidropiridinas. La elevación de la concentración de Ca⁺⁺ libre mioplasmático es el elemento que inicia la reacción bioquímica en cadena de destrucción de la célula muscular, lo que ocasionará un estado de contracción permanente (contractura), liberación de calor y aceleración de la actividad mitocondrial, que conduce a un aumento del consumo de oxígeno y de producción de CO₂ (acidosis respiratoria precoz). Si no se trata con dantroleno, el fenómeno se agrava ocasionando agotamiento del metabolismo aerobio, aumento del metabolismo anaerobio (acidosis mixta), interrupción del funcionamiento de las bombas de membrana consumidoras de energía (Ca⁺⁺ - adenosina trifosfatasa (ATPasa), Na⁺ /K⁺ - ATPasa, etc.), rabiomólisis aguda con hiperpotasemia inicial y trastornos del ritmo cardíaco. La elevación de la creatinofosfocinasa (CPK) y de la mioglobina es más tardía (de 2 a 12 horas después del inicio de la crisis). La HM es, ante todo, una enfermedad del músculo estriado esquelético. No obstante, se ha señalado la posibilidad de una alteración de la homeostasis del calcio intracelular en otros tejidos (miocardio, cerebro, hígado)⁽⁵⁾.

El calcio tiene un papel fundamental en la fuerza contráctil muscular. Durante la despolarización del corazón y del músculo liso, los túbulos T disparan la liberación masiva de Ca²⁺ desde el retículo sarcoplasmático, lo cual satura los filamentos contráctiles e induce la contracción. Esta serie de eventos se lleva a cabo gracias a la participación de canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje, como los receptores de dihidropiridina (DHPR), los receptores de rianodina (RyR), como amplificadores de Ca²⁺ en el sarcolema y de la liberación de calcio vía el retículo sarcoplasmático. La eficacia con que se comunican los receptores DHPR y RyR determina la magnitud de la liberación de Ca²⁺ desde el retículo sarcoplasmático y, por lo tanto, la fuerza de la contracción⁽¹⁾.

Los RyR son canales iónicos (de los más grandes descritos hasta el momento) responsables de la liberación de Ca²⁺ desde el retículo endoplasmático y sarcoplasmático. Tienen una masa molecular de 2.2 MDa y cada monómero está conformado por 5,000 residuos de aminoácidos. Los RyR son homotetrámeros que simulan la figura de un hongo, con una gran cabeza citoplasmática que ocupa el 80% de su estructura y un tallo transmembranaral que llega hasta el citoplasma (Figura 1)⁽¹⁾. La rianodina se une al RyR preferentemente en el estado de abierto, y a concentraciones nanomolares cierra el canal en un estado de subconductancia; sin embargo, en concentraciones mayores a 100 mcM inhibe la liberación de calcio⁽¹⁾.

Los RyR se pueden encontrar de forma natural en diferentes tipos de células como neuronas, células exocrinas, células epiteliales, linfocitos y otras más. Existen tres diferentes isoformas, el RYR1 se expresa principalmente en células musculares,

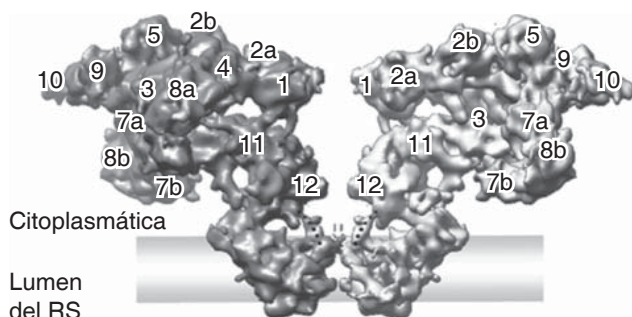


Figura 1. Estructura del receptor de rianodina. RS: retículo sarcoplásmico.

el RyR2 en células cardíacas y el RyR3 en células cerebrales⁽²⁾. El disparador primario para la apertura de los RyR es el Ca^{2+} . La despolarización de la membrana plasmática abre los canales de calcio tipo L mediados por voltaje, permitiendo el flujo libre de Ca^{2+} desde el espacio extracelular hacia el intracelular, los sensores ubicados en los RyR se unen con el Ca^{2+} facilitando la apertura y amplificando esta respuesta; a este proceso se le conoce como liberación de Ca^{2+} mediada por Ca^{2+} . La elevación de Ca^{2+} en el citoplasma puede mediar el cierre de los RyR, lo que demuestra que existen diferentes sitios de unión dentro del mismo receptor, los cuales modulan diferentes comportamientos. Se ha observado que cuando el retículo endoplasmático se encuentra saturado de Ca^{2+} , los RyR pueden abrirse espontáneamente en un proceso conocido como la liberación de calcio inducida por sobrecarga, o SOIR, por sus siglas en inglés⁽³⁾. Aunque el Ca^{2+} es uno de los principales ligandos de los RyR, no es el único elemento que puede ocasionar la apertura de dichos receptores, ya que se ha descrito una conexión física entre los canales de calcio mediados por voltaje Cav1.1 y los RyR, por lo que cambios en el voltaje de la membrana plasmática abren los RyR en ausencia de Ca^{2+} ⁽¹⁾. Existen además otras sustancias que han demostrado interactuar con los RyR y que pueden alterar la homeostasis del calcio, como la calmodulina (CaM). El efecto de la calmodulina depende de la concentración de Ca^{2+} y de la isoforma de RyR. A niveles elevados de Ca^{2+} , la CaM activa a RyR1 y RyR2. La calsequestrina es una de las principales proteínas *buffer* del Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, la cual puede formar oligómeros e interactuar con las proteínas de membrana juntina y triadina para incrementar o disminuir la actividad de los RyR. Es importante mencionar que los RyR son sensibles a condiciones de óxido-reducción, por lo que pueden ser activados por sustancias como el óxido nítrico⁽¹⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa principalmente en el cuadro clínico y los estudios de laboratorio. El problema primordial de

la HM es su identificación, ya que los primeros signos son variables e inespecíficos; la presentación puede ser aguda durante la inducción de la anestesia o unas horas posteriores al inicio. Los episodios clásicos consisten en un síndrome hipermetabólico y un síndrome muscular, que pueden evolucionar a disfunción multiorgánica. Dentro de los datos clínicos que se pueden encontrar están CO_2 elevado al final de la espiración ($ETCO_2$) (92%), taquicardia (73%), rigidez muscular (27%), acidosis, hipertermia (63.5%), y evidencia de rabdomiólisis. El dato principal es la hipercapnia rápidamente progresiva que puede sobrepasar los 80 mmHg, esto como resultado del hipermetabolismo celular, lo que causa acidosis metabólica. La taquicardia es otro signo temprano de HM aguda y puede estar asociada con hipertensión; sin embargo, es relativamente inespecífica, por lo que se deben descartar otras causas. La rigidez del músculo masetero corresponde a una relajación inadecuada de los músculos de la mandíbula y en algunos casos puede aparecer después de la administración de succinilcolina; el 50% de los casos que desarrollan HM presentan este signo. La rigidez generalizada en presencia de la administración de un bloqueador neuromuscular se considera patognomónica de HM, siempre que se acompañe de datos de hipermetabolismo. Las arritmias aparecen por elevación de los niveles de potasio secundario a la degradación muscular o rabdomiólisis. Las extrasístoles ventriculares en presencia de hiperpotasemia severa pueden ser letales. La elevación de la temperatura central o hipertermia es un signo tardío de la HM, y por lo general se encuentra ausente cuando se sospecha el diagnóstico. La contracción muscular sostenida libera calcio, lo que eleva la temperatura corporal de forma exponencial, impidiendo que los mecanismos de regulación térmica puedan regular dicho calor. La hipertermia severa ($45\text{ }^\circ\text{C}$ o más [$113\text{ }^\circ\text{F}$]) conduce a un marcado incremento en la producción de dióxido de carbono y consumo de oxígeno que causa disfunción orgánica múltiple. La hipertermia severa se asocia también con el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID), un indicador de mal pronóstico. La concentración de creatinina dependerá de la masa muscular del paciente y de la gravedad de la degradación muscular; la orina color marrón indica presencia de mioglobinuria^(1-3,5-7,10,14).

Los criterios utilizados para el diagnóstico de hipertermia maligna se presentan en el cuadro II^(1,6).

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

La susceptibilidad a la HM puede ser confirmada mediante pruebas de contractura, las cuales son bioensayos de músculo *in vitro*; éstas tienen una sensibilidad mayor al 97% y una baja tasa de falsos negativos, por lo que un resultado negativo indica que no existe riesgo de desarrollar HM.

Cuadro II. Criterios clínicos para el diagnóstico de HM.

Hallazgo clínico	Manifestación
Acidosis respiratoria	ET CO ₂ > 55 mmHg; PaCO ₂ > 60 mmHg
Cardíaco	Taquicardia sinusal inexplicable, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular
Acidosis metabólica	Déficit de base > 8 mEq/L o pH < 7.25
Rigidez muscular	Rigidez generalizada; rigidez severa del músculo masetero
Degradación muscular	Creatinincasa sérica concentración > 20.000 unidades/L Orina color oscuro Mioglobina urinaria o sérica K+ > 6 mEq/L
Temperatura	Incremento rápido de la temperatura > 38.8 °C
Otros	Reversión rápida de los signos de HM con la administración de dantroleno Elevación de la concentración de creatinincasa en reposo
Historia familiar	Antecedentes por herencia autosómica dominante

Las indicaciones para realizar una prueba de contractura son:

- Pacientes con una historia sospechosa de HM (HM alto grado clínico).
- Los parientes de primer grado de un paciente con un historial sospechoso.
- Pacientes que estén realizando el servicio militar.

Existen otros entornos clínicos en los que la prueba de contractura puede ser útil, por ejemplo:

- Rabdomiólisis inexplicable.
- Leve a moderada rigidez del músculo masetero después de la administración de succinilcolina.
- Rabdomiólisis grave o recurrente inducida por el calor o el ejercicio.
- Elevación crónica de la creatinina fosfoquinasa.

Dos diferentes pruebas de susceptibilidad de HM fueron desarrolladas de forma independiente. La prueba de contractura cafeína-halotano fue desarrollada por el Grupo de América del Norte de Hipertermia Maligna (NAMHG) y se encuentra disponible en Estados Unidos y Canadá. La prueba de contractura *in vitro* (*in vitro contracture test*, IVCT), descrita por el Grupo Europeo de Hipertermia Maligna (EMHG), se encuentra disponible en la Unión Europea. Los protocolos con los que se llevan a cabo dichas pruebas difieren en las concentraciones de halotano y cafeína, así como en el número de tiras musculares

utilizadas y en los puntos de cohorte considerados como positivos. Esto condiciona diferencias en la sensibilidad y especificidad de una y otra prueba. Ambos protocolos requieren una biopsia muscular por escisión (3 a 4 pulgadas del muslo).

El músculo es entonces estimulado eléctricamente (60 Hz) y se mide la tensión generada por la contracción; las respuestas contráctiles a estos agentes farmacológicos se miden respecto a niveles de referencia de tensión. La prueba es positiva si la tensión contráctil es mayor o igual a 0.7 g respecto a la tensión de referencia para halotano (tensiones entre 0.5 y 0.69 g se consideran erróneas), y 0.3 g de cafeína a las 0.5, 1 o 2 mM. Esta prueba tiene una sensibilidad del 97% y su especificidad es de 78%. La prueba positiva indica susceptibilidad a la HM. La prueba de contractura *in vitro* positiva alcanza una sensibilidad de 99% y una especificidad de 94% (Figura 2)^(1,2,6,9,14).

EQUIPAMIENTO DEL CARRO DE HIPERTERMIA MALIGNA

Así como en diversas áreas de quirófano existen unidades equipadas para soporte cardiovascular avanzado y para el manejo de la vía aérea difícil, se debe contar con el equipamiento necesario para responder a un evento de hipertermia maligna. De acuerdo a la Asociación de Hipertermia Maligna de los Estados Unidos, las características que se deben cumplir son las siguientes⁽²⁴⁾:

- Disponer en los centros donde se administran anestésicos inhalados, por lo menos 36 viales de dantroleno, los cuales

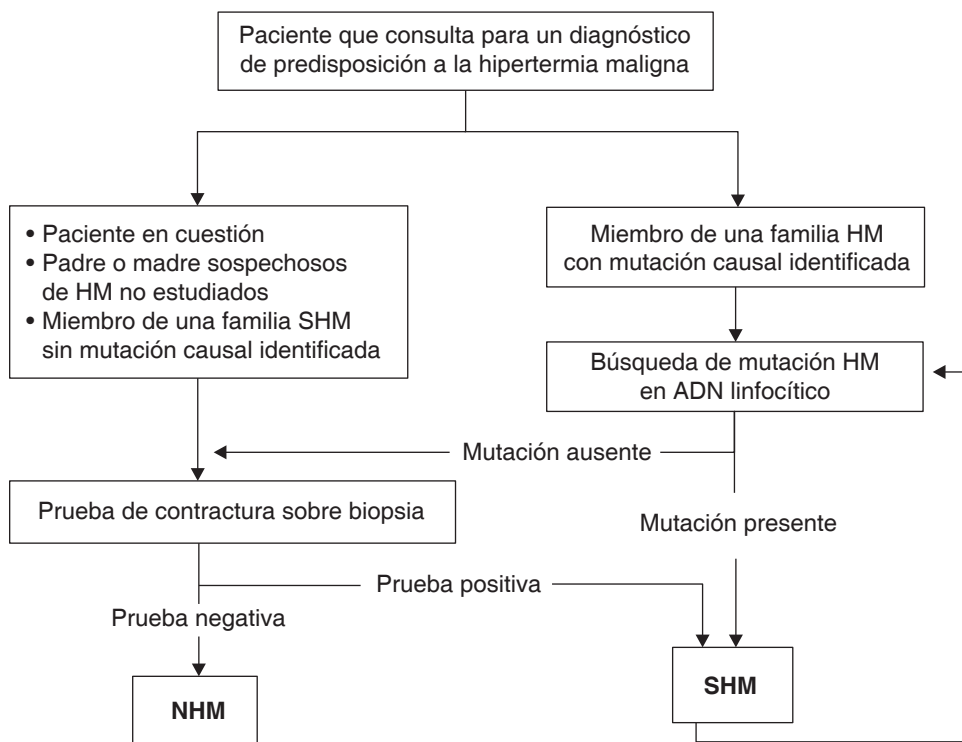


Figura 2.

Algoritmo para toma de decisiones ante la sospecha de hipertermia maligna. HM: hipertermia maligna; SHM: sí hipertermia maligna; NHM: no hipertermia maligna.

deben ser almacenados cerca de la sala de operaciones y a temperatura ambiente. Se debe disponer de soluciones estériles para diluir el medicamento, almacenadas a temperatura ambiente para garantizar una temperatura del líquido entre 35 y 40 °C. Es importante que todo el equipo quirúrgico tenga el conocimiento de la localización de almacenamiento. Idealmente, el dantroleno debe estar disponible en no más de 10 minutos posteriores al inicio de un evento de crisis.

2. Equipo general:

- Cinco jeringas de 60 cc, para diluir el dantroleno
- Catéteres intravenosos de 16 G, 18 G, 20 G, 22 G (1 pulgada), 24 G (3/4 de pulgada), para acceso venoso y colocación de línea arterial
- Sondas nasogástricas de calibre de uso frecuente y dos jeringas de irrigación

3. Equipo de monitoreo:

- Termómetro central (nasofaríngeo, timpánico, rectal, vesical, catéter de arteria pulmonar)
- Equipo para monitoreo de presión arterial invasiva y para acceso venoso central

4. Equipo de enfermería:

- Apósitos estériles grandes
- Jeringa de 60 cm³ para irrigación

- Cuatro bolsas de plástico grandes y cuatro pequeñas para colocación de hielo
- Cubeta para hielo
- Tiras reactivas para análisis de orina
- Probeta para medición de orina

5. Estudios de laboratorio:

- Jeringas para análisis de gases en sangre
- Tubos para biometría hemática, cretinina, mioglobina, electrolitos, pruebas de funcionamiento tiroideo, pruebas completas de coagulación, incluyendo fibrinógeno y productos de degradación de fibrina, lactato, así como examen general de orina, entre otros. La toma de hemocultivos es de utilidad y éstos deben recabarse para el diagnóstico diferencial de bacteriemia

TRATAMIENTO

El tratamiento de la crisis de hipertermia maligna consta de los siguientes pasos:

1. Suspender de inmediato la administración del agente halogenado y despertar al paciente, o bien continuar la intervención con perfusión continua de propofol, morfínicos y relajantes no despolarizantes, en caso de ser necesario.

2. Hiperventilar al paciente con fracción inspirada de oxígeno del 100%. No se recomienda cambiar el ventilador o el circuito de ventilación, ya que no ofrece ninguna utilidad.
3. Administrar lo antes posible el dantroleno a dosis de 2.5 mg/kg por vía intravenosa y continuar con bolos de 1 mg/kg hasta lograr que los signos clínicos remitan (taquicardia, hipercapnia, hipertermia, rigidez). En ocasiones es necesario utilizar una dosis superior a 10 mg/kg.
4. Iniciar con hipotermia activa hasta alcanzar una temperatura central de 37 grados centígrados.
5. Es recomendable colocar una línea arterial para la medición de la presión arterial de forma invasiva y obtener muestras sanguíneas para la determinación de gases arteriales, creatinina, lactato, mioglobina, factores de la hemostasia, enzimas musculares y hepáticas, entre otros.
6. Se debe expandir el volumen intravascular de acuerdo a las características de cada paciente y mantener una diuresis superior a 1 mL/kg/h. Por otra parte, la hipovolemia puede agravarse por la presencia de manitol en los viales de dantroleno (3 g de manitol por 20 mg de dantroleno).
7. Manejo de las alteraciones electrolíticas, principalmente la hiperpotasemia (gluconato de calcio, bicarbonato de sodio isotónico, glucosa-insulina).
8. Trasladar al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos para controlar sus constantes vitales, mantener la ventilación (efecto miorelajante del dantroleno) y prolongar el tratamiento durante 48 horas por la frecuencia de las formas recurrentes (30%). Según sean los síntomas, el dantroleno se administrará por vía intravenosa continua (1 mg/kg/h) o discontinua (1 mg/kg cada 4 horas).

Además, habrá que proporcionar al paciente y a su familia un documento escrito en el que se les informe del diagnóstico, y entrar en contacto con un centro especializado, en el que se confirme el mismo y se realice el estudio familiar.

A pesar de estas recomendaciones, que cualquier médico anestesiólogo debería conocer, las crisis de HM no siempre responden de manera óptima al tratamiento. Se sabe con certeza que las causas de fallecimiento durante una crisis de HM son la forma fulminante, el retraso en el diagnóstico, el retraso o la falta de tratamiento con dantroleno y la falta de hiperventilación. Recientemente se propuso a 32 equipos daneses (médico + enfermera) hacer una simulación de crisis. Los signos de HM aparecían cinco minutos después de la inducción y evolucionaban a una crisis fulminante si no existía tratamiento adecuado. Los autores comprobaron que todos los equipos habían establecido de forma correcta el diagnóstico y el tratamiento con dantroleno. Sin embargo, sólo 14 equipos realizaron la hiperventilación, mientras que los otros optaron por una ventilación manual, de eficacia discutible y que requiere más medios humanos. También se emplearon otras medidas (bicarbonato, glucosa-insulina,

diuréticos). En resumen, a pesar de los buenos conocimientos teóricos, la escasa frecuencia de una crisis de HM es una dificultad adicional que implica que el médico anestesiólogo esté totalmente preparado cuando aparezca.

ANESTESIA EN EL PACIENTE SUSCEPTIBLE DE HIPERTERMIA MALIGNA^(24,25)

Todos los anestésicos volátiles son disparadores de hipertermia maligna y deben evitarse de forma estricta en pacientes susceptibles, además de los relajantes neuromusculares despolarizantes, como la succinilcolina. Aunque en estudios *in vitro* la ketamina no provoca contractura típica de hipertermia maligna, su administración en personas susceptibles debe evitarse; debido a que la estimulación del sistema simpático puede ocasionar alteraciones cardiovasculares. Otros que se han propuesto como disparadores de hipertermia maligna son los agonistas de los receptores de serotonina y drogas psicotrópicas. Antes de planear la anestesia en pacientes susceptibles de HM, se necesita un reporte completo de eventos anestésicos o quirúrgicos previos que permitan establecer relaciones causales. En casos inespecíficos se recomienda comunicarse al centro con más experiencia, como el Grupo Europeo de Hipertermia Maligna o a la Asociación Americana de Hipertermia Maligna de los Estados Unidos (AAHMEU). Se le deben explicar al paciente todos los aspectos del procedimiento anestésico, incluyendo las posibles complicaciones, además de obtener el consentimiento válidamente informado. La preparación preoperatoria de los pacientes susceptibles de HM debe realizarse de acuerdo a las guías generales, y se deben solicitar los estudios de gabinete y laboratorio de acuerdo a las necesidades individuales.

Para la anestesia en pacientes susceptibles no se recomienda la administración profiláctica de dantroleno, ya que se ha asociado a la aparición de debilidad muscular con depresión respiratoria. La anestesia de estos pacientes debe basar en evitar el uso de agentes disparadores. El estrés juega un papel importante en la inducción de HM en algunos individuos, por lo que se recomienda que el perioperatorio de estos pacientes se desarrolle en un lugar tranquilo y aislado del ruido.

Otro punto de suma importancia para la anestesia del paciente susceptible a HM es la descontaminación de la máquina de anestesia. Debido a que en la actualidad existen diversos dispositivos para administrar anestesia, no existe un procedimiento estándar de descontaminación, por lo que la AAHMEU recomienda diversas pautas de manejo de acuerdo al tipo de dispositivo a emplear. Una técnica alternativa de descontaminación es insertar un filtro de carbón activado en la rama inspiratoria del circuito de ventilación, lo cual reduce efectivamente la concentración residual de sevoflurano a menos de cinco partículas por millón en un lapso de 10 minutos.

La monitorización del paciente se debe realizar de forma estándar de acuerdo con las necesidades del procedimiento, cirugía y tipo de paciente, teniendo como mínimo presión arterial no invasiva, electrocardiografía, pulsioximetría y capnografía.

La anestesia se debe realizar libre de medicamentos dispa-radores. La anestesia general puede inducirse y mantenerse con opioides, barbitúricos, benzodiacepinas, propofol y óxido nítrico. La anestesia de pacientes susceptibles de presentar hipertermia maligna es un escenario ideal para el empleo de anestesia total endovenosa. Otra alternativa es la utilización de xenón, del cual se ha observado que no genera eventos de HM. En este tipo de pacientes se pueden utilizar bloqueadores musculares no despolarizantes, los cuales son bien tolerados y no se ha demostrado que generen eventos de HM. En general, los anestésicos locales no se han relacionado con la generación de eventos de HM. Posterior al término de la anestesia, los pacientes deben ser monitorizados por lo menos un período de 1.5 horas; sin embargo, esto no se encuentra bien estudia-

do y se recomienda individualizar el tiempo de estancia en la sala de recuperación de acuerdo con el comportamiento y características del paciente.

CONCLUSIONES

La hipertermia maligna es una de las complicaciones catastró-ficas de la práctica de la anestesiología, debido a su elevada mortalidad. Su presentación puede ser inesperada, por lo que todo anestesiólogo debe estar preparado para hacer un diagnóstico temprano y oportuno, y de esta manera instaurar lo más pronto posible el tratamiento con medidas que contribuyan a disminuir de manera considerable la mortalidad. Recomendamos que en todos los servicios de anestesiología se implementen programas de educación médica continua en hipertermia maligna basados en simuladores, y tener a la mano el equipamiento y los medicamentos, en especial el dantroleno, necesarios para enfrentar esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim D. Malignant Hyperthermia. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63:391-401.
2. Bandschapp O, Girard T. Malignant Hyperthermia. *Swiss Medical Weekly.* 2012;142:1-4.
3. McCarthy E. Malignant hyperthermia, pathophysiology, clinical presentation and treatment. *AACN Clinical Issues.* 2004;15:231-237.
4. Patil P, Prades U. Malignant hyperthermia in the oral and maxillofacial surgery patient: an update. *OOOOE.* 2011;112:e1-e7.
5. Correia AC, Silva PC, da Silva BA. Malignant Hyperthermia: Clinical and Molecular aspects. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62:820-837.
6. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:1-14.
7. Elías G, Venegas A. Hipertermia Maligna. *Acta Pediátrica de México.* 1996;17:45-48.
8. Benkusky N, Farrell E, Valdivia H. Ryanodine receptor channelopathies. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;322:1280-1285.
9. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet.* 1998;352:1131-1136.
10. Rosenberg H, Rueffert H. Clinical utility gene card for: malignant hyperthermia. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:1-4.
11. Petegem F. Ryanodine Receptors: Structure and Function. *J Biol Chem.* 2012;287:31624-31632.
12. Lanner J, Georgiou D, Joshi A, Hamilton S. Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2:1-21.
13. Anderson A, Brown R, Polster B, Pollock N, Stowell K. Identification and biochemical characterization of a novel ryanodine receptor gene mutation associated with malignant hyperthermia. *Anesthesiology.* 2008;108:208-215.
14. Correia A, Silva P, Silva B. Hipertermia maligna: Aspectos moleculares y clínicos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62:1-10.
15. Gurnaney H, Brown A, Litman R. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg.* 2009;109:1043-1048.
16. Benca J, Hogan K. Malignant hyperthermia, coexisting disorders, and enzymopathies: risks and management options. *Anesth Analg.* 2009;109:1049-1053.
17. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, Girard T, Hopkins P. Core Myopathies and Risk of Malignant Hyperthermia. *Anesth Analg.* 2009;109:1167-73.
18. Metterlein T, Schuster F, Tadda L, Hager M, Roewer N, Anetseder M. Statins alter intracellular calcium homeostasis in malignant hyperthermia susceptible individuals. *Cardiovasc Ther.* 2010;28:356-360.
19. Hopkins P. Malignant Hyperthermia: pharmacology of triggering. *BJA.* 2011;107:48-56.
20. Wappler F. Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:417-422.
21. Driessen J. Neuromuscular and Mitochondrial disorders: what is relevant to the Anesthesiologist? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:350-355.
22. Hirshey Dirksen SJ, Larach MG, Rosenberg H, Brandom BW, Parness J, Lang RS, et al. Special article: Future directions in malignant hyperthermia research and patient care. *Anesth Analg.* 2011;113:1108-1119.
23. Christiansen L, Collins K. Pathologic findings in malignant hyperthermia. A case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol.* 2004;25:327-333.
24. Available: <http://www.mhaus.org>
25. Available: <http://www.bmha.co.uk>