

## Actualidades en hipertermia maligna

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

\* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

\*\* Residente de Anestesiología, Hospital General de Durango.

\*\*\* Anestesiología, Hospital General de México. Residente de MEEC. Fundación Clínica Médica Sur.

La hipertermia maligna (HM) es un desorden genético complejo del sistema musculoesquelético que se manifiesta típicamente como una crisis de hipermetabolismo, cuando pacientes susceptibles reciben algún tipo de medicamentos, generalmente de uso anestésico<sup>(1-3)</sup>.

La incidencia de la HM 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<sup>(1,2)</sup>. 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 seis meses hasta los 78 años de edad<sup>(3,4)</sup>. En México se desconoce la incidencia de HM, sólo se cuenta con reportes aislados de casos.

La etiología de la HM está relacionada a la presencia de uno o varios factores genéticos, ambientales, farmacológicos y a miopatías, que tienen como común denominador la liberación excesiva de calcio en el retículo sarcoplásmico del musculoesquelético. De 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 sarcoplásmico durante el proceso de acoplamiento-excitación-contracción. El 50% de los pacientes susceptibles a HM presentan mutaciones en este gen. El receptor de dihidropiridinas (DHP) es un canal iónico regulado por voltaje que también participa en la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. 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 genera por cambios en el gen CACNA1S, que codifica la subunidad alfa de dicho receptor<sup>(5-11)</sup>.

La actividad física extrema, así como los ambientes con temperaturas elevadas favorecen la aparición de isquemia,

anoxia y liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, por lo que incrementan el riesgo de desarrollar HM. Otra patología asociada a HM es la rabdomiólisis, debido a que existe salida de calcio del retículo sarcoplásmico<sup>(6,12,13)</sup>.

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<sup>(1,2,12,14)</sup>.

La hipertermia maligna (HM) se asocia a un trastorno de la homeostasia del calcio en el interior de la célula muscular. Los canales encargados de los movimientos de calcio entre retículo sarcoplásmico y mioplasma se abren de forma precoz y/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 mioplásmico 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  $CO_2$  (acidosis respiratoria precoz)<sup>(15)</sup>.

El diagnóstico se basa principalmente en el cuadro clínico. 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  $CO_2$  al final de la espiración (ET $CO_2$ ) elevado (92%), taquicardia (73%), rigidez muscular (27%), acidosis, hipertermia (63.5%), y evidencia de rabdomiólisis<sup>(1-3,7,11,15,16)</sup>.

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

La susceptibilidad a la HM puede ser confirmada mediante pruebas de contractura, las cuales son bioensayos de músculo *in vitro*, 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. Para esta prueba se requiere una biopsia muscular por escisión (3 a 4 pulgadas del muslo), el cual es estimulado eléctricamente (60 Hz), y se mide la tensión generada por la contracción; las respuestas contráctiles a estos agentes farmacológicos se miden con respecto a niveles de referencia de tensión. La prueba positiva indica susceptibilidad a la HM. La prueba de contractura *in vitro* positiva alcanza una sensibilidad del 99% y especificidad de 94%<sup>(1,2,6,11,17)</sup>.

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 y 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 °C.
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 miorrelajante 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)<sup>(15)</sup>.

Para la anestesia de pacientes susceptibles de HM se debe tener en consideración que todos los anestésicos volátiles son

disparadores de HM y deben evitarse de forma estricta junto con bloqueadores neuromusculares despolarizantes como succinilcolina. Se recomienda evitar el uso de ketamina y otros disparadores como los agonistas de los receptores de serotonina y drogas psicotrópicas<sup>(18)</sup>. Antes de planear la anestesia en pacientes susceptibles de HM, se necesita un reporte completo de eventos anestésicos o quirúrgicos previos que permita establecer relaciones causales. En casos inespecíficos se recomienda comunicarse al centro con más experiencia como el Grupo Europeo de Hipertermia Maligna o la Asociación Americana de Hipertermia Maligna de los Estados Unidos (AAHMEU). 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 se 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 de pacientes susceptibles de 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 el 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<sup>(18)</sup>. La monitorización del paciente se debe realizar de forma estándar de acuerdo a 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 disparadores. La anestesia general puede inducirse y mantenerse con opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, propofol y óxido nítrico. La anestesia de pacientes susceptibles de presentar hipertermia maligna es un escenario ideal para la utilización de anestesia total endovenosa. Otra alternativa es la utilización de xenón el 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 estudiado y se recomienda individualizar el tiempo de estancia en la sala de recuperación de acuerdo al comportamiento y características del paciente<sup>(18)</sup>.

## REFERENCIAS

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, Pradesh U. Malignant hyperthermia in the oral and maxillofacial surgery patient: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112:e1-e7.
5. Benkuský N, Farrell E, Valdivia H. Ryanodine receptor channelopathies. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2004;322:1280-1285.
6. Denborough M. Malignant hyperthermia. *The Lancet.* 1998;352:1131-1136.
7. Rosenberg H, Rueffert H. Clinical utility gene card for: malignant hyperthermia. *European Journal of Human Genetics.* 2011;19:1-4.
8. Petegem F. Ryanodine receptors: structure and function. *The Journal of Biological Chemistry.* 2012;287:31624-31632.
9. 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.
10. 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.
11. Correia A, Silva P, Silva B. Hipertermia maligna: aspectos moleculares y clínicos. *Rev Bras Anestesiol.* 2012;62:1-10.
12. Benca J, Hogan K. Malignant hyperthermia, coexisting disorders, and enzymopathies: risks and management options. *Anesth Analg.* 2009;109:1049-1053.
13. 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.
14. Christiansen L, Collins K. Pathologic findings in malignant hyperthermia, A case report and review of literature. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology.* 2004;25:327-333.
15. Payen de la Garanderie JF, Depret T, Monnier N, Nivoche Y, Lunardi J, Krivosic-Horber R. Hipertermia Maligna. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation. 2004;36-412-E-10.
16. Elias G, Venegas A. Hipertermia maligna. *Acta Pediátrica de Mexico.* 1996;17:45-48.
17. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2007;2:21:1-14.
18. Wappler F. Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2010;23:417-422.

www.medigraphic.org.mx