

HIPERTERMIA MALIGNA

MALIGNANT HYPERTHERMIA

DR. JAIME ESCOBAR D. (1)

1. PROFESOR ASISTENTE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN. HOSPITAL CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE.

Email: jescobard@gmail.com

RESUMEN

La hipotermia maligna es un trastorno muscular hereditario que se manifiesta como un estado hipermetabólico desencadenado después de que individuos susceptibles reciben anestésicos volátiles y/o relajantes musculares depolarizantes.

La susceptibilidad se basa en una alteración en la regulación del calcio dentro de la fibra del músculo esquelético causada por un defecto en canales de calcio en el retículo sarcoplásmico. Una vez que la crisis de hipotermia maligna se desencadena, se inicia una liberación anormalmente alta de calcio en el retículo sarcoplásmico, dando lugar a un estado hipermetabólico, con signos clínicos típicos tales como taquicardia, rigidez muscular, hipercapnia e hipotermia.

Debido a que la hipotermia maligna es potencialmente letal, es relevante establecer los conceptos de manejo de cuidados perioperatorios durante la crisis inesperada y en los pacientes susceptibles que se someten a cirugía.

El objetivo de esta revisión es presentar los conocimientos actuales sobre la fisiopatología y los factores desencadenantes de la hipotermia maligna, así como conceptos para el manejo seguro de la anestesia de estos pacientes.

Palabras clave: Hipotermia maligna, gatillantes, anestesia, dantrolene.

SUMMARY

Malignant hyperthermia is an inherited muscle disorder characterized by hypermetabolism and is usually triggered

after susceptible individuals are given volatile anesthetics and/or depolarizing muscle relaxants.

Susceptibility is based on an altered regulation of calcium within the skeletal muscle fibre caused by a defective calcium release channel at the sarcoplasmic reticulum. Once malignant hyperthermia is triggered an abnormally high release of calcium from the sarcoplasmic reticulum is initiated resulting in a hypermetabolic state, leading to typical clinical signs, such as tachycardia, muscle rigidity, hypercapnia as well as hyperthermia.

Because malignant hyperthermia is potentially lethal, it is relevant to establish management concepts for perioperative care during unexpected crisis and susceptible patients who require surgery.

The aim of this review is to present current knowledge about pathophysiology and triggers of malignant hyperthermia as well as concepts for safe anaesthesiological management of these patients.

Key words: Malignant hyperthermia, triggers, anaesthesia, dantrolene.

INTRODUCCIÓN

En 1960 los ingleses Denborough y Lowell observaron que 10 de entre 38 familiares de un enfermo que casi pereció de hipotermia durante una anestesia general con óxido nítrico, oxígeno y halotano, habían muerto durante el proceso anestésico. Todos estos pacientes habían recibido dietil éter o cloruro de etilo, y estas administraciones se asociaron con una hipotermia repentina y convulsiones. Se sugirió que los pacientes

podrían haber heredado un gen dominante portador de susceptibilidad a este estado (1).

Antes de 1960 los anestesiólogos habían reconocido que determinados pacientes piréticos, en particular niños pequeños, mostraban una tendencia al desarrollo de convulsiones durante la anestesia general; estas convulsiones que presentaban una elevada mortalidad, a menudo estaban asociadas con la administración de dietil éter, casi siempre en ambientes húmedos y cálidos.

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA

La Hipertermia Maligna (HM) es un síndrome hipermetabólico que ocurre en pacientes genéticamente susceptibles tras la exposición a un agente anestésico desencadenante. Se trata de una enfermedad hereditaria, asociada a genes autosómicos dominantes, de penetrancia incompleta y expresibilidad variable. Afecta el músculo esquelético que, expuesto al fármaco gatillante, desarrolla una reacción caracterizada por una liberación anormalmente alta de calcio del retículo sarcoplásmico (2) (3).

La incidencia exacta no se conoce. La tasa de ocurrencia se ha estimado en que es tan frecuente como de uno en 5000 o tan raro como uno en 100000 administraciones de anestesia general con anestésicos gatillantes. Sin embargo, por su característica de síndrome genético dominante se calcula que la prevalencia de pacientes susceptibles puede ser tan alta como 1:3000 pacientes (4). La incidencia puede variar en relación a la concentración de familias susceptibles a HM en una determinada área geográfica. Áreas de alta incidencia en los Estados Unidos son Wisconsin, Nebraska, West Virginia y Michigan (3).

Entre los años 2000 y 2005 la ocurrencia de casos en EE.UU. varió desde 372 por año a 521 por año. La mortalidad a la vez disminuyó de 16,9% el año 2000 a 6,5% el año 2005 (3). Antes de la aparición del Dantroleno sódico en la década de los ochenta el pronóstico era ominoso.

FISIOPATOLOGÍA

La Crisis de Hipertermia Maligna (CHM) es una respuesta bioquímica en cadena "gatillada" o desencadenada en la musculatura esquelética de los pacientes susceptibles por anestésicos generales de uso común. Los signos más comunes de una CHM incluyen un gran aumento del metabolismo basal, taquicardia, rigidez muscular y/o fiebre, que puede superar los 41°C. Las complicaciones graves incluyen: paro cardíaco, daño cerebral, hemorragia interna o falla de otros sistemas orgánicos. La muerte puede ocurrir debido al colapso cardiovascular (5).

Ha habido un gran avance en la comprensión de las causas y de quiénes son susceptibles de presentar una CHM. Cerca de 40 defectos genéticos han sido asociados a la HM. La susceptibilidad se asocia a un patrón hereditario autosómico dominante. Esto significa que hijos y hermanos de un paciente con susceptibilidad a la HM tienen un 50% de probabilidad

de heredar el gen de la HM y por eso serían susceptibles también. Sin embargo, aquellos que son portadores de esta susceptibilidad pueden desconocer absolutamente este riesgo a menos de que ellos o algún miembro de sus familias, en relación a la anestesia, desarrollen una crisis que amenace sus vidas. Además sabemos que no todos los portadores del defecto genético relacionado con HM desarrollan un episodio crítico en cada exposición a los anestésicos desencadenantes (2).

La HM se debe a un desorden en la regulación del calcio intracelular en el músculo esquelético. Esto se manifiesta al ser sometidas las células a stress, como el inducido por algunos agentes anestésicos. En general, cuando los niveles de Calcio intracelular aumentan, sube también la tasa metabólica, la producción de calor, el contenido ácido intracelular, aumenta la rigidez muscular y se ve degranulación celular. Esto lleva a altos niveles de potasio, arritmias y niveles aumentados del pigmento muscular mioglobina en el plasma. Si no son tratados, estos cambios pueden causar paro cardíaco, falla renal, coagulación intravascular diseminada, hemorragia interna, daño cerebral, falla hepática y por lo mismo, pueden ser fatales (6).

Los fármacos gatillantes reconocidos son los anestésicos generales inhalatorios del tipo halogenados: halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano, y el relajante muscular depolarizante succinilcolina (6).

Cabe destacar que los fármacos óxido nitroso, anestésicos locales, propofol, etomidato, tiopental sódico, ketamina, opioides, benzodiacepinas, relajantes musculares no depolarizantes, no son gatillantes y se consideran seguros de usar en pacientes susceptibles de HM.

PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO

El síndrome de HM debe ser identificado y tratado tempranamente. El aumento de la excreción de CO_2 , rigidez muscular, taquicardia, hipertensión arterial y fiebre, son signos habitualmente presentes.

La recomendación de monitorización de ETCO_2 y temperatura central durante toda anestesia general encuentra en esta patología un gran fundamento.

El indicador más sensible de una potencial HM en pabellón quirúrgico es el aumento inesperado (al doble o al triple) de los valores de CO_2 espirado cuando la ventilación minuto se ha mantenido constante. Este aumento del CO_2 puede aparecer rápidamente o puede desarrollarse en forma más arrastrada en periodos de tiempo más prolongados (minutos a horas). La aparición inesperada de taquicardia, taquipnea, y rigidez mandibular (espasmo del macetero) son signos frecuentes de HM, que aparecen después del incremento del CO_2 . En la HM fulminante aparece también acidosis respiratoria y metabólica.

Un signo específico de HM es la rigidez corporal (por ejemplo de las extremidades, abdomen y tórax). Cuando se sospecha HM, se debe intentar determinar la presencia de rigidez muscular periférica.

La elevación de la temperatura es a menudo un signo tardío de HM. Sitios fidedignos para controlar la temperatura son la arteria pulmonar, esófago distal, membrana timpánica, nasofárinx. Menos precisos, pero igualmente útiles son boca, axila, vejiga, recto y piel de la región frontal (7).

En la tabla 1 se establecen los criterios clínicos para diagnóstico de HM, a mayor número de criterios, mayor certeza en el diagnóstico (8).

TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE HIPERTERMIA MALIGNA (CHM)

El tratamiento de la Crisis de Hipertermia Maligna debe ser preciso, acucioso, intensivo y continuado por varias horas luego del comienzo de un episodio.

Desde 1979, la droga dantrolene sódico inyectable está disponible para el tratamiento de la CHM y ha contribuido enormemente en el dramático descenso que han tenido las muertes y/o situaciones de invalidez asociadas a estos episodios. El dantrolene sódico es un medicamento específico para tratar las crisis de HM, es un relajante muscular que actúa disminuyendo la liberación de calcio desde sus sitios de almacenamiento en el retículo sarcoplásmico al acoplarse al canal de calcio. Resulta vital la disponibilidad de este fármaco para los centros en los que se administra anestesia general.

Además en el manejo de la CHM es importante contar con la capacidad de rápidamente bajar la temperatura corporal, manejar los cambios ácido-base, manejar los trastornos de coagulación, manejar las alteraciones de hidroelectrolíticas, tomar las medidas necesarias de prevención del daño renal y evitar el colapso circulatorio (5) (8).

Resulta evidente por la gravedad, urgencia y tipo de tratamiento requerido, que es necesario tener un plan de acción previamente establecido en cada centro, para desarrollar en caso de sospecharse o confirmarse una CHM. Existen múltiples algoritmos o guías elaboradas por diversas socie-

dades científicas que están fácilmente disponibles para orientar dichos planes. Destacamos dos trabajos, el primero de la "Malignant Hyperthermia Association of the United States" (www.mhaus.org), y el segundo de la "Sociedad de Anestesiología de Chile" (www.sachile.cl) (5) (8).

En la tabla 2 se resumen los elementos que debe considerar el plan preestablecido de manejo de la CMH.

DETECCIÓN DE SUSCEPTIBLES Y PREVENCIÓN

La mejor manera de prevenir la HM es la detección precoz de los pacientes susceptibles antes de someterse a anestesia general. Los pacientes que tengan historia familiar o sospecha de HM deberían asegurarse de comunicar esta información a aquellos que estarán a cargo de su anestesia y cirugía. Los pacientes susceptibles de HM deberían siempre llevar consigo o portar en su ropa alguna identificación que indique su condición de HM susceptible (2).

Debido a que la HM se considera un trastorno hereditario dominante, todos los miembros de una familia en que ha ocurrido algún episodio de HM, deben ser considerados como susceptibles de HM y deben ser manejados en consecuencia. Se debe hacer notar que no se puede estar seguro de que aquellos que han recibido anestesia y no han tenido problemas estén libres de riesgo. Han ocurrido muertes en pacientes que han recibido múltiples anestесias previamente sin complicaciones. Toda familia con historia de muertes o complicaciones relacionadas a la anestesia debe informarlo a su anestesiólogo antes de someterse a cirugía

No existe actualmente ningún test diagnóstico simple para el chequeo de la población general que pudiera servir de screening ante cualquier sospecha.

El examen más preciso, considerado el Gold Standard por 30 años, consiste en hacer una biopsia de músculo esquelético del muslo con la que se realiza el test de Contractura Halotano-Cafeína (+). Este test estandarizado

TABLA 1. CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE HM

Acidosis respiratoria	ETCO ₂ >55 mmHg, PaCO ₂ >60 mmHg con ventilación adecuada. Signo precoz
Manifestaciones cardíacas	Taquicardia sinusal, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular sin otra causa
Acidosis metabólica	Déficit de base > -8 mEq/L, pH <7.25
Rigidez muscular	Rigidez muscular generalizada, espasmo del músculo masetero
Destrucción muscular	CK > 10.000 unidades/L, coluria, exceso de mioglobina en la orina o el suero, potasio > 6mEq/L
Elevación de la temperatura	Elevación rápida de la temperatura, T° > 38,8 °C. Signo tardío
Otros signos	Reversión rápida de la crisis con dantroleno, concentración sérica de CK elevada en reposo
Historia familiar	Consistencia con herencia autosómica dominante

TABLA 2. CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO DE CHM

1. Pedir ayuda. Avisar al cirujano.
2. Discontinuar la administración de los anestésicos inhalatorios y succinilcolina.
3. Hiperventilar al doble o triple del volumen minuto con O₂ 100%, con flujo de 10 L/min (no cambiar la máquina de anestesia ni los circuitos de ventilación)
4. Administrar 2.5 mg/kg de dantrolene sódico inyectable. Repetir cada 5 a 10 min, titulando hasta controlar los signos de HM. A veces es necesario administrar más de 10 mg/kg (hasta 30 mg/kg).
5. Continuar con dantrolene IV por al menos 24 hrs. después del control del episodio (aproximadamente 1 mg/kg cada 6 horas o 0,25 mg/Kg/hora). El dantrolene sódico no produce alteraciones cardiovasculares ni pulmonares importantes. No hay gran riesgo demostrado al administrar dantrolene ante la sola sospecha de HM.
El dantrolene puede causar importante debilidad muscular en pacientes con enfermedades neuromusculares preexistentes y debe ser usado con extrema precaución en este tipo de pacientes.
6. Tratar la acidosis metabólica.
7. Tratar las arritmias persistentes evitando los bloqueadores de los canales del calcio. Muchas arritmias revierten al corregir la acidosis y la hiperkalemia, ya sea por hiperventilación, como por el uso de dantrolene y bicarbonato.
8. Tratar la hiperkalemia .
9. Objetivar la T° central. Si ésta aumenta rápidamente, enfriar activamente al paciente. En lo posible usar lavado nasogástrico con sueros fríos, lavado rectal y enfriar la superficie corporal. Evitar el sobreenfriamiento.
10. Vigilar la posible reaparición de síntomas. Monitorizar al paciente en una unidad de cuidados intensivos por al menos 24 hrs. En un 25 % de los casos de HM se observa reaparición de la sintomatología.
11. Si ocurre rhabdmiolisis se debe evitar la administración de

potasio parenteral. Después del control del episodio agudo, la hipokalemia persistente debe corregirse monitorizando cuidadosamente los niveles de potasio plasmático.

12. La mioglobinuria es común, se debe asegurar una diuresis adecuada con hidratación y uso de diuréticos.
13. Vigilar los parámetros de coagulación, puede ocurrir una CID.
14. Medir la CK cada 6 horas hasta que desciendan sus valores. La CK puede permanecer elevada por 2 semanas si el episodio fue severo. Una vez que el paciente ha mejorado y se ha estabilizado, la CK debiera medirse en intervalos de tiempo decreciente hasta que se normalice.

Traducido y modificado de (5)

para Estados Unidos, Canadá y Europa es altamente sensible. Se reserva usualmente para pacientes con historia familiar de HM o cuando un paciente ha tenido previamente una reacción sospechosa a la anestesia (9).

El progreso de un test genético molecular para susceptibilidad a HM es lento. Hasta hoy se han identificado cerca de 30 mutaciones distintas como causa de HM, pero genotipos específicos se han identificado solo en menos del 50% de los pacientes susceptibles. En las familias en las que un gen específico se asocia con la susceptibilidad a HM de algunos de sus miembros, se pueden usar pruebas de ADN para diagnosticarla en los demás familiares. Sin embargo este test se está recién haciendo disponible en los Estados Unidos.

El test de Contractura Halotano-Cafeína (+) no está disponible en Chile y en los Estados Unidos se realiza sólo en seis centros médicos.

Convencionalmente se consideran susceptibles de presentar una CHM a los siguientes casos:

1. Paciente con un test de Contractura Halotano-Cafeína (+).
2. Paciente con antecedente personal de una crisis previa de HM.
3. Antecedente de familiar de Hipertermia Maligna.
4. Paciente portador de alguna miopatía predisponente de HM, como Multiminicore disease, Central Core disease y Sd. De King-Denborough (10).

Existen algunas miopatías que pueden desencadenar un síndrome similar a HM en presencia de succinilcolina y/o anestésicos halogenados. Se recomienda solicitar la evaluación y consejo de un neurólogo, previo al procedimiento anestésico y control de CK basal (10).

No parece haber relación a nivel genético entre la HM y los síndromes neuroléptico maligno y síndrome serotoninérgico. Drogas diferentes de

los anestésicos causan estas condiciones y actúan mediante mecanismos diferentes a los de la HM, aunque el dantroleno puede ser efectivo en el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno

Los pacientes susceptibles de HM pueden someterse a cirugía con muy alta seguridad de que no van a presentar crisis.

Dos son los principios fundamentales que debe asegurar el equipo anestésico:

1. evitar el uso y/o exposición a cualquier agente gatillante.
2. disponer del plan preestablecido para el caso de presentarse una CHM, esto incluye la disponibilidad de las dosis adecuadas de dantroleno sódico.

En la tabla 3 se definen los elementos que debe contener un plan preestablecido de manejo del paciente susceptible de HT (5).

DISPONIBILIDAD DE DANTROLENE

La MHAUS es categórica en recomendar que todo centro asistencial en donde se administre anestesia general con fármacos gatillantes de HM deba tener disponibilidad inmediata de dantrolene en cantidad necesaria para un tratamiento completo (10 mg/kg/día). Además no es recomendable compartir el fármaco entre diferentes centros. Lo anterior considera que el costo del Dantroleno es marginal si se considera el prorrateo por cada paciente expuesto. Por lo demás la vida útil del fármaco llega a los 3 años desde su elaboración (5).

El dantrolene sódico inyectable debiera mantenerse dentro o muy cerca a los pabellones quirúrgicos, de manera de que pueda ocuparse inmediatamente en caso de que ocurriese un episodio de HM. El dantrolene puede ser almacenado a temperatura ambiente. Una cantidad de agua destilada para inyección debiera almacenarse cerca para mezclar con el dantrolene antes de la inyección (ampollas de 60 ml).

COMENTARIO FINAL

La Hipertermia Maligna es una enfermedad extremadamente rara, potencialmente letal, gatillada por la administración de algunos fármacos anestésicos específicos. Una vez desencadenada una crisis el equipo anestésico debe llevar a cabo un plan preestablecido de manejo para lograr un resultado satisfactorio para el paciente.

Durante la evaluación preanestésica de cada paciente debe explorarse de manera dirigida los antecedentes que hagan sospechar la presencia de susceptibilidad genética a la enfermedad. De tener certeza o una alta sospecha se debe llevar a cabo otro plan pre elaborado de manejo del paciente susceptible, basado principalmente en evitar la exposición a los agentes gatillantes.

Una consideración especial hay que mencionar acerca de lo impredecible que resulta mantener la disponibilidad de dosis adecuadas

de dantroleno sódico en toda institución en que se utilicen agentes potencialmente gatillantes de la enfermedad.

TABLA 3. MEDIDAS GENERALES PARA EL MANEJO ANESTÉSICO DE PACIENTE SUSCEPTIBLE A HM

1. Programar la cirugía a primera hora de la mañana. Coordinar las necesidades con Laboratorio clínico, Farmacia y Unidad de Cuidados Intensivos.
2. Se sugiere disponer de un algoritmo del tratamiento de la crisis de HM, tipo póster, en el recinto de Pabellón Quirúrgico.
3. Se sugiere disponer de un monitor desfibrilador en pabellón.
4. Preparar la máquina de anestesia: remover los vaporizadores de la máquina y si esto no es posible, vaciarlos y dejarlos en la "posición cerrado". Dar un flujo de 10 L/min de O₂ a través del circuito por lo menos por 20 minutos. Si la manguera de gas fresco se reemplaza, entonces 10 minutos es suficiente. Durante este tiempo una bolsa de anestesia se debe colocar en la Y del sistema circular y se instala el ventilador para que infle la bolsa periódicamente.
5. Usar un analizador de gases espirados para confirmar la ausencia de gas anestésico.
6. Se sugiere controlar creatininasaplasmática preoperatoria para control basal.
7. En principio no se recomienda el uso de Dantroleno de manera profiláctica en pacientes susceptibles de HM. El dantrolene puede empeorar la debilidad muscular en los pacientes con enfermedades musculares. En casos muy especiales como pacientes con patologías que no toleran stress fisiológico adicional (por ejemplo cardiopatía coronaria) y en cirugías muy prolongadas o complejas, pudiera considerarse.
8. De ser posible utilizar una técnica anestésica regional.

Traducido y modificado de (5).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Churchill-Davidson HC, Wylie WD. Anestesiología. La Habana: Científico-Técnica, 1986; t 2:703-5.
2. Wappler F. Malignant hyperthermia. Review. Eur J Anaesthesiol 2001; 18:632-652.
3. Rosero E et al. Trends and outcomes of Malignant Hyperthermia in the United States 2000 to 2005. Anesthesiology, 2009; 110:89-94.
4. Rosenberg H, Davis M, James D, et al. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:21.
5. Malignant Hyperthermia Association of the United States. Sitio Web: <http://www.mhaus.org> consultado el 12 de enero de 2011.
6. Wappler F, Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. Current Opinion in Anaesthesiology 2010, 23:417-422.
7. Larach MG et al. Clinical presentation, treatment, and complications of Malignant Hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anest Analg, 2010; 110(2):498-507.
8. Recomendaciones de la Sociedad de Anestesiología de Chile para el Manejo de la Crisis de Hipertermia Maligna y para el Manejo del Paciente Susceptible de Hipertermia Maligna. Página Web: <http://www.sachile.cl> consultado el 12 de enero de 2011.
9. Allen GC, Larach MG, Kunselman AR, The North American Malignant Hyperthermia Registry of MHAUS. The sensitivity and specificity of the caffeine-halothane contracture test: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry. Anesthesiology 1998;88:579 - 88.
10. Gurnaney H et al. Malignant Hyperthermia and muscular dystrophies. Anest Analg, 2009; 109(4): 1043-1048.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.