

ARTÍCULO DE REVISIÓN
Vol. 41. No. 2 Abril-Junio 2018
pp 124-132

Hipertermia maligna. Revisión bibliográfica

Dr. Jaime Pablo Ortega-García,* Dra. Angélica Yanine López-Ramírez**

* Especialista en Anestesiología y Medicina Crítica.
** Residente de tercer año de Anestesiología.

Centro Médico ABC.

Solicitud de sobretiros:
Dr. Jaime Pablo Ortega-García
Tel: 55 5503 8431
E-mail: jaimepaortega@hotmail.com

Recibido para publicación: 27-08-2017
Aceptado para publicación: 19-01-2018

Abreviaturas:
HM = Hipertermia maligna.
ME = Músculo esquelético.

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

RESUMEN

La hipertermia maligna es una miopatía farmacogenética manifestada por una respuesta hipermetabólica con una liberación descontrolada de calcio del retículo sarcoplásmico; puede ser desencadenada en el perioperatorio por anestésicos volátiles y relajantes musculares despolarizantes y de forma extra-hospitalaria por actividades físicas extenuantes y calor extremo en personas susceptibles. Su incidencia varía de 1:10,000 a 1:250,000 anestesiados. Se han identificado variantes en el receptor de rianodina del músculo esquelético como causantes de más del 70% de los casos de hipertermia maligna a través del gen RYR1 localizado en el cromosoma 19 (19q13.1). La crisis de hipertermia maligna se manifiesta con taquicardia, hipercapnia, rigidez de los músculos maseteros y generalizada, hipertermia que se acompaña de acidosis, hiperkalemia, rhabdólisis, hipoxemia, insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas, falla cardíaca, paro cardiorrespiratorio y muerte. Los síntomas clínicos son difíciles de identificar, sin embargo, su rápido reconocimiento y tratamiento son cruciales para evitar una evolución fatal. Actualmente el estándar de oro para su diagnóstico es la prueba de contractura de halotano-cafeína, hasta el momento no disponible en México. El tratamiento oportuno con dantroleno sódico ha disminuido notablemente la tasa de mortalidad asociada a esta rara pero fatal enfermedad.

Palabras clave: Hipertermia maligna, rianodina, anestésicos volátiles.

SUMMARY

Malignant hyperthermia is a pharmacogenetic myopathy manifested by a hypermetabolic response with an uncontrolled release of calcium from the sarcoplasmic reticulum; It can be triggered in the perioperative by volatile anesthetics and depolarizing muscle relaxants and in an out-of-hospital way due to strenuous physical activities and extreme heat in susceptible people. Its incidence varies from 1:10,000 to 1:250,000 in patients undergo anesthesia. Mutations have been identified in the ryanodine receptor of the skeletal muscle as causing more than 70% of HM cases through the RYR1 gene located on chromosome 19 (19q13.1). Clinical signs of Malignant hyperthermia include tachycardia, hypercapnia, muscle rigidity, hyperthermia, acidosis, hyperkalemia, rhabdomyolysis, hypoxemia, acute renal failure, cardiac arrhythmias, cardiac failure, cardiorespiratory arrest and death. Clinical symptoms are difficult to identify, yet rapid recognition and treatment are crucial to avoiding a fatal outcome. The gold standard for its diagnosis is the caffeine-halothane contracture test, although right now isn't available in Mexico. The treatment with Dantrolene Sodium has markedly reduced the mortality rate associated with this rare and fatal disease.

Key words: Malignant hyperthermia, ryanodine, volatile anesthetics.

INTRODUCCIÓN

La hipertermia maligna (HM) es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante del músculo esquelético asociada a una alteración en la regulación intracelular del calcio en el músculo esquelético (ME)⁽¹⁻³⁾.

Los individuos afectados experimentan un estado hipermetabólico, que en el perioperatorio puede ser desencadenado más comunmente por anestésicos volátiles y relajantes musculares despolarizantes, provocándoles rigidez muscular, hipermetabolismo y una eventual pérdida de la integridad del sarcolema. Catástrofes perioperatorias asociadas a HM han sido reportadas desde la introducción de la anestesia general en el siglo XIX⁽⁴⁾, pero fue hasta 1960 cuando Denborough y Lovell publican en la Revista Lancet a través de una carta al Editor el primer caso de HM perioperatoria descrita en una familia donde ocurrieron ocho muertes bajo anestesia general; los autores relacionaron toda la información disponible y aislada acerca de la HM, asociándola al acto anestésico y a la herencia familiar. En el año de 1966 se celebró en Toronto el Primer Simposio sobre HM donde se acuñó este término a la enfermedad y se inicia la diseminación de la información médica del padecimiento⁽⁵⁻⁷⁾.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es destacar los aspectos más importantes y las actualizaciones más recientes relacionadas a HM.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la HM es desconocida, la penetrancia clínica después del contacto con el agente desencadenante es muy variable. Como mera estimación la incidencia de HM va de un rango de 1:10,000 a 1:250,000 anestias, con grandes variaciones en los reportes publicados y una creciente incidencia en los últimos años^(8,9). En una evaluación relativamente reciente en Japón se estimó que ocurría en 1:73,000 anestias durante los años 2006-2008⁽¹⁰⁾, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Más del 50% de todas las reacciones de HM involucran a la población pediátrica y menores de 18 años⁽¹¹⁾, todos los grupos étnicos son afectados en todas las partes del mundo y se han reportado incidencias en mutaciones genéticas de pacientes susceptibles de 1:400. La prevalencia y la evolución clínica de un estudio realizado en el estado de Nueva York entre los años 2001 al 2005, señalaron que muchos de los eventos de HM (71%) se presentaron en la sala de urgencias⁽¹²⁾.

La HM puede desarrollarse desde la primera exposición al agente desencadenante, en promedio, los individuos afectados tienen antecedentes de tres procedimientos anestésicos antes de presentar su primer episodio de crisis⁽¹³⁾. La mortalidad en la década de 1970 era alrededor del 80%, en la actualidad en Estados Unidos es menor al 5%, esto no aplica desde luego

para nuestro país, esta disminución se debe fundamentalmente al uso de agentes inhalados menos potentes, menos uso de succinilcolina y al tratamiento efectivo con dantrolene⁽¹²⁾.

En las mionías distróficas, como no distróficas el riesgo a desarrollar HM es igual a la población en general. Se estima que hay un caso fulminante por cada 250,000 anestias; la HM no es exclusiva de la especie humana, se desarrolla también en otras especies, particularmente en cerdos, lo cual ha sido de gran valor en investigación médica, así como en caballos, perros, ratones y otros animales.

Se considera que los niños con hipotonía y sospecha de alteraciones neuromusculares deben ser anestesiados sin agentes desencadenantes no sólo por el riesgo de HM sino por rabdiomiolisis, teniendo en cuenta que tampoco es completamente inocua la anestesia endovenosa en miopatías mitocondriales. Hay pacientes que por sus antecedentes, por ser portadores de miopatías congénitas, distrofias musculares, niños con hipotonías flácidas o asociación coincidental, por ejemplo osteogénesis imperfecta y síndrome neuroléptico maligno, son considerados como grupos de riesgo⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Actualmente en nuestro país se desconoce la incidencia de HM.

ETIOLOGÍA

La HM es una enfermedad farmacogenética con herencia autosómica dominante que se manifiesta gracias a la interacción entre factores genéticos, farmacológicos y ambientales. Gran parte se debe a mutaciones genéticas en el receptor de rianodina, se han identificado alrededor de 400 variantes en el gen RYR1 localizado en el cromosoma 19q13.1 y por lo menos 34 son causales de HM. Este receptor es un canal de calcio, localizado en la membrana del retículo sarcoplásmico (RYR1), tienen un estrecho contacto con los receptores de dehidropiridina que son dependientes de voltaje localizados en la membrana de los túbulos transversos. Cada vez que un potencial de acción es propagado a lo largo de la membrana del sarcolema de los túbulos transversos los cambios de voltaje son sentidos por los receptores de dehidropiridina y son directamente transmitidos a los receptores RYR1, los cuales responden abriéndose y resultando en la liberación de calcio⁽¹⁷⁾. Trastornos en estos dos tipos de receptores, así como en otras proteínas, provocan alteraciones en la dinámica del calcio. Hay otras alteraciones genéticas responsables, como las mutaciones en las subunidades alfa de los canales de sodio (SEN4A), también en los músculos del adulto o de subunidades principales de los receptores dihidropiridinas (cacna1S)^(18,19), otro posible candidato podría ser la calsecuestrina (casq), calcio unido a proteínas localizada en el retículo sarcoplásmico en la cisterna terminal del ME y que actúa como un regulador luminal de RYR1 mediado por la liberación de calcio^(20,21). Dentro de las miopatías conocidas por manifestarse gracias a defectos del gen RYR1 se encuentran la miopatía de multicore,

la enfermedad del núcleo central, el síndrome de King-Denborough, la miopatía del nativo americano. Además se asocia a otras enfermedades del aparato musculoesquelético como los casos en relación al síndrome de Noonan, atrofia muscular generalizada, distrofias musculares, osteogénesis imperfecta y síndrome neuroléptico maligno^(14,15,22).

También se han descrito como disparadores de la enfermedad las alteraciones en la regulación de la temperatura corporal, como el golpe de calor, síndrome con afectación sistémica por hipertermia no compensada gracias a la falla de los mecanismos de regulación que provocan toxicidad celular por arriba de los 42 grados centígrados, también se ha asociado a estrés, infecciones virales y linfoma⁽¹⁸⁾.

El número de mutaciones identificadas en RYR1 ha crecido, así como el número de sitios de susceptibilidad potencial encontrándose RyR1 en células musculares, RyR2 en células cardíacas y RyR3 en células cerebrales. Queda claro que la HM está asociada a los genes RYR1 y DHPR solamente en 50 a 70% de las familias afectadas, y las otras podrían corresponder a las mutaciones en las subunidades alfa de los canales de sodio y la calscuestrina. La complejidad del genoma, la heterogeneidad de HM, la falta de una correlación precisa genotipo/fenotipo y la distinta penetrancia hacen difícil su diagnóstico genético.

FISIOPATOLOGÍA

Con muestras de ME de cerdos susceptibles a HM, Laizzo y colaboradores mostraron que la exposición a halotano daba mayores concentraciones de calcio mioplásmico cuando era comparado con especies de animales control y que esta concentración estaba asociada con contracturas de fibras musculares. Evidencia experimental de varias fuentes ha mostrado el mismo mecanismo de base, como causal de HM, una liberación descontrolada de calcio del retículo sarcoplásmico^(11,23). Esta liberación de calcio intracelular exagerada en ME susceptible a HM genera un gran incremento en el metabolismo aeróbico y anaeróbico debido a que las células musculares intentan restablecer la homeostasis secuestrando el calcio libre⁽⁵⁾.

En el músculo susceptible a HM, esta elevación de calcio sobrepasa la capacidad celular para restablecer un equilibrio, las bombas de calcio trabajan a máxima capacidad para regresar este ion al retículo sarcoplásmico y éste a su vez no logra contenerlo por una anomalía en los canales de calcio generando una salida continua al citoplasma, el aumento patológico de calcio desarrolla rigidez muscular conduciendo al incremento en el consumo de oxígeno y producción del bióxido de carbono. Las reservas de trifosfato de adenosina se llegan a depletar y es progresivamente peligroso para la integridad de las membranas celulares del ME. Sobreviene rabiomólisis con la liberación del contenido de la célula (incluyendo electrolitos, mioglobina y otras proteínas) a la circulación con potenciales consecuencias para la función renal^(5,11,24).

CLÍNICA

Se considera como la primera herramienta diagnóstica, aunque los primeros signos son variables e inespecíficos. Los signos iniciales más frecuentes son hipercarbia, taquicardia sinusal y espasmo del músculo masetero. La media de inicio del primer signo documentado de HM es de 45 minutos posterior a la exposición al agente desencadenante, en otros grupos de pacientes se documentó a los 55 minutos. Cuando se usa succinilcolina, el tiempo promedio de aparición es de 25 minutos, el espasmo del masetero se presenta más en presencia de succinilcolina y es el signo más temprano. En la exposición a inhalados muchas series no reportan espasmo de masetero como parte de las manifestaciones clínicas. Con el uso de succinilcolina y halotano hay mayor probabilidad de HM fulminante. Considerando todos los casos con uno o múltiples signos de HM el tiempo de inicio es significativamente más corto antes de 1997, posiblemente debido a un uso menos frecuente de succinilcolina y halotano. Hay reportes de presentación de HM aun 19 horas posteriores a la exposición de agentes anestésicos de uso actual. La elevación de temperatura casi nunca es el primer signo. En una serie de 255 casos, el orden de presentación de signos fueron hipercarbia (92.2%), taquicardia sinusal (72.9%), hipertermia (64.7%), rigidez muscular generalizada (40.8%), taquipnea (27.1%) y espasmo de masetero (26.7%)^(4,25-28).

A partir de 1998, la presentación de esta enfermedad es de una manera más tardía, una buena parte en la segunda o tercera hora de anestesia y por supuesto muchos casos en sala de recuperación y en la habitación de los pacientes inclusive en sala de urgencias. Los signos iniciales aparecen más rápido cuanto más joven sea y mayor masa muscular posea el paciente, a veces resulta clínicamente difícil diagnosticarla en algunos procedimientos como es el caso de cirugías de corazón.

Un grupo de expertos desarrollaron una escala de graduación clínica multifactorial de HM que clasifica la probabilidad de que un evento adverso en el transanestésico sea a causa de HM y de esta forma poder realizar una investigación posterior de antecedentes familiares y catalogar o no al paciente como susceptible a HM. Es necesario seguir las reglas para llevar a cabo la puntuación (Cuadro I) y posteriormente determinar el puntaje (Cuadro II)⁽²⁸⁾.

DIAGNÓSTICO

El estándar de oro para el diagnóstico de HM es la prueba de contractura *in vitro* (IVCT), la cual está basada en la contracción de fibras musculares en presencia de halotano o cafeína. Dos normas son ampliamente usadas, una por el grupo de HM Europeo (EMMG) y el otro por el grupo de HM de Norteamérica (NAMHG)^(29,30).

Usando el protocolo Europeo se considera susceptible a HM cuando ambas pruebas, caféina y halotano, resultan positivas, un diagnóstico normal es obtenido cuando ambas pruebas fueron negativas y un tercer diagnóstico dudoso cuando una de las dos pruebas es positiva. Con el protocolo Norteamericano, la prueba se considera positiva cuando una de las pruebas es positiva, y negativa cuando ambas pruebas resultan negativas.

El protocolo Europeo puede reducir la posibilidad de falsos positivos y falsos negativos, obteniendo una sensibilidad del 99% y especificidad del 94%. Para el protocolo norteamericano la sensibilidad es de 97% y la especificidad de 78%⁽³¹⁾.

Las pruebas diagnósticas están indicadas con base en la historia clínica de episodios previos de acidosis, rigidez muscular, rabdiomiólisis u otros datos que se hubieran presentado en anestias previas o en los antecedentes del paciente⁽³²⁾.

Las pruebas diagnósticas basadas en DNA fueron introducidas en Nueva Zelanda en 1998⁽³³⁾. Sin embargo, no pueden reemplazar a las descritas previamente, debido a la heterogeneidad de la HM en ambos, en el número de variantes de RYR1 y el involucramiento de otros genes^(34,35).

Adicionalmente, el diagnóstico basado en DNA para susceptibilidad a HM puede ser llevado a cabo solamente en familias con mutaciones con características funcionales. Un diagnóstico negativo para HM no puede ser hecho con una prueba de DNA solamente^(36,37).

Las indicaciones para realizar una prueba de contractura son:

- Pacientes con historia sospechosa de HM.
- Los parientes de primer grado de un paciente con historial sospechoso.
- Pacientes que estén realizando el servicio militar.
- Paciente portador de alguna miopatía predisponente de HM, como enfermedad de *Multiminicore*, Corea Central y síndrome de *King-Denborough*.

Los criterios clínicos más destacados para el diagnóstico se enlistan en el cuadro III⁽³⁸⁾ y en el Algoritmo 1 se ilustra la secuencia para toma de decisiones ante la sospecha de HM.

Cuadro I. Escala clínica de evaluación de hipertermia maligna. Reglas de puntuación.

Indicadores de HM

Revise la lista de indicadores clínicos. Si cualquiera de estos indicadores está presente, sume los puntos aplicables para cada indicador mientras observa la regla de doble conteo, la cual se aplica a múltiples indicadores que representan un proceso único. La ausencia de indicadores significa que la puntuación del paciente es cero.

Doble conteo

Si más de un indicador representa un proceso único, cuente solamente el indicador con la puntuación más alta. La aplicación de esta regla previene el doble conteo cuando un proceso clínico tiene más de una manifestación clínica.

Excepción: la puntuación para algún indicador de relevancia en la categoría final del cuadro II («otros indicadores») debe ser sumada a la puntuación total sin tener en cuenta el doble conteo.

Indicadores de susceptibilidad a HM

Los siguientes cuatro indicadores son aplicables únicamente a la susceptibilidad a la HM. No utilice estos indicadores para evaluar un evento de HM. Para calcular el puntaje de susceptibilidad a la HM, sume el puntaje de estos indicadores a la puntuación más alta en la calificación para un evento de HM.

1. Historia familiar positiva de HM en pariente de primer grado
2. Historia familiar positiva de HM en pariente distinto al primer grado
3. Creatinincinasa sérica elevada en reposo
4. Historia familiar positiva de HM sumada a otro indicador proveniente de la experiencia del paciente con la anestesia distinta a niveles elevados de creatinincinasa sérica elevada

Interpretación del puntaje inicial: para HM y probabilidad cualitativa

Rango de puntuación inicial	Puntaje de HM	Descripción de probabilidad
0	1	Casi nunca
3 - 9	2	Improbable
10 - 19	3	Algo menos que probable
20 - 34	4	Algo más que probable
35 - 49	5	Muy probable
50+	6	Casi seguro

HM = Hipertermia maligna.

Fuente: Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 1994;80:771-779.

TRATAMIENTO

En caso de que un episodio de HM sea sospechoso se deben suspender inmediatamente los agentes desencadenantes y cambiar momentáneamente a anestésicos intravenosos, hiperventilar con oxígeno al 100% con un flujo por lo menos de 10 litros por minuto, reconstituir el dantrolene (Dantrium 20 mg poco soluble) en 60 mL de agua estéril (no salina) y administrar rápidamente vía intravenosa (vena de gran calibre) 2.5 mg por kilogramo de peso hasta una dosis total de 10 mg por kilogramo, los bolos deben ser repetidos cada 10-15 minutos hasta que los signos clínicos y la acidosis sean controlados, solicitar ayuda inmediatamente, administrar bicarbonato de 1-4 mEq por kilogramo IV y mantener monitoreo con gases arteriales (línea arterial), controlar la fiebre con líquidos fríos

usar solución salina normal a 4 grados, hielo en todas las áreas expuestas, enfriar las cavidades corporales con líquidos helados estériles, hasta que la temperatura llegue a 38 grados para prevenir hipotermia^(39,40). Evaluar el estado ácido-base, fórmula roja, coagulograma, electrolitos, creatinina sérica, mioglobina en suero y orina. Monitorizar el gasto urinario y mantenerlo por lo menos a 2 mL por kilogramo por hora, si es necesario usar manitol y diuréticos, es necesario el bicarbonato para alcalinizar la orina y proteger al riñón de la mioglobinuria y evitar daño renal⁽¹¹⁾. En caso de arritmias cardíacas, el uso de amiodarona es de primera elección; la interpretación de gases arteriales, el monitoreo de niveles de creatininfosfocinasa, electrolitos séricos, temperatura, tono muscular y gasto urinario, guiarán la terapia subsecuente. La hiperkalemia debe tratarse y se sugiere que se utilice infusión

Cuadro II. Indicadores clínicos para determinación de hipertermia maligna: puntaje inicial.

Proceso	Indicador	Puntos
I: rigidez	Rigidez muscular generalizada (en ausencia de escalofrío debido a hipotermia, durante o inmediatamente después de la emergencia de la anestesia inhalatoria)	15
II: catabolismo muscular	Espasmo masetero después de administrar succinilcolina	15
	CPK > 20,000 UI después de anestesia con succinilcolina	15
	CPK > 10,000 UI después de anestesia sin succinilcolina	15
	Orina oscura en el perioperatorio	10
	Mioglobina urinaria > 60 mg/L	5
	Mioglobina sérica > 170 mg/L	5
III: acidosis respiratoria	Potasio sérico > 6 mEq/L	3
	PETCO ₂ > 55 mmHg con ventilación controlada adecuada	15
	PaCO ₂ > 60 mmHg con ventilación controlada adecuada	15
	PETCO ₂ > 60 mmHg con ventilación espontánea	15
	PaCO ₂ > 65 mmHg con ventilación espontánea	15
	Hipercarbia inapropiada (a juicio del anestesiólogo)	15
IV: aumento de temperatura	Taquicardia inapropiada	10
	Aumento rápido inapropiado de la temperatura.	15
V: compromiso cardíaco	Aumento inapropiado de la temperatura >38.8°C en el período perioperatorio	10
	Taquicardia sinusal inapropiada	3
VI: historia familiar (para determinar susceptibilidad a HM)	Taquicardia ventricular o fibrilación ventricular	3
	Historia familiar positiva en familiares de primer grado	15
	Historia familiar positiva en familiar no de primer grado	5
	Otros indicadores que no son de un proceso simple (se agregan a la puntuación sin ser parte del doble conteo)	
	Exceso de base arterial menor de -8 mEq/L	10
	pH arterial > 7.25	10
Reversión rápida de los signos asociados a acidosis metabólica y/o respiratoria con dantroleno intravenoso	Historia familiar positiva de HM junto con otro indicador de la propia experiencia anestésica del paciente diferente de una creatina quinasa elevada en reposo (indicador usado solamente para determinar la susceptibilidad a la HM)	5
	Historia familiar positiva de HM junto con otro indicador de la propia experiencia anestésica del paciente diferente de una creatina quinasa elevada en reposo (indicador usado solamente para determinar la susceptibilidad a la HM)	10
	CPK sérica elevada en reposo (en pacientes con historia familiar de HM) (indicador usado solamente para determinar la susceptibilidad a la HM)	10

HM = Hipertermia maligna, CPK: Creatinincinasa.

Fuente: Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 1994;80:771-779.

de glucosa-insulina, además de coadyuvantes como bicarbonato IV y gluconato de calcio.

Las dosis efectivas de dantroleno es lo mejor para disminuir el potasio sérico, en casos severos emplear cloruro de calcio o gluconato de calcio. Se debe contar con apoyo de personal capacitado en el manejo de situaciones críticas como es este tipo de evento. El cambio del circuito ventilatorio y del absorbente del bióxido de carbono pueden consumir tiempo, la aplicación de filtros de carbón activo puede reducir los inhalados en menos de dos minutos, deben usarse si están disponibles^(41,42).

A partir del 2009 hay una versión de dantroleno (ryanodex) disponible en 250 mg y requiere solamente de 5 mL de solución estéril para reconstituirse y el tratamiento inicial puede ser con un solo frasco ampula. Debido a la debilidad muscular que producen las dosis terapéuticas, no es raro que se prolongue la intubación y la ventilación asistida, otros efectos colate-

rales vistos con el uso de dantroleno son flebitis, trastornos gastrointestinales, insuficiencia respiratoria, hiperkalemia, secreciones excesivas, derrame pleural, acúfenos y cefalea. Este medicamento debe ser repetido cada 10-15 horas porque su vida media es de aproximadamente 10 horas, hay autores que prefieren infusión continua a razón de 0.25 mg por kg por hora al menos durante 24 horas. La dosis total de dantroleno por arriba de 30 mg por kg puede ser usada en algunos pacientes⁽⁴⁰⁾.

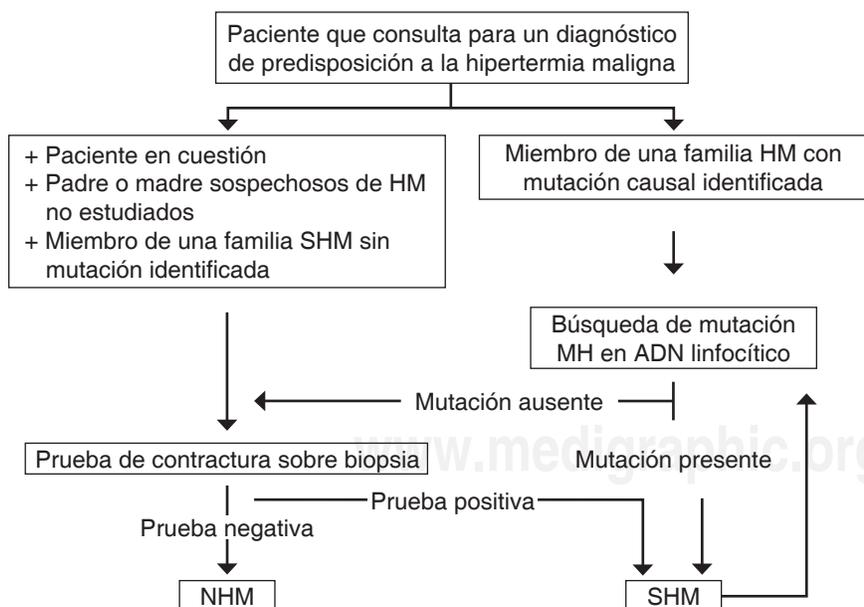
Las recidivas de HM se presentan hasta en un 50% en las primeras ocho horas se recomienda también 1 mg por kg cada seis horas durante 24 a 48 horas para evitarlas. No se recomienda el uso de antagonistas de canales del calcio en presencia de dantroleno. Las complicaciones pueden llegar a ser hasta de un 35% y van desde alteraciones en el nivel de conciencia hasta coma, trastornos cardíacos, edema pulmonar, afectación renal, coagulación intravascular diseminada, falla

Cuadro III. Criterios clínicos para el diagnóstico de hipertermia maligna.

Acidosis respiratoria	ETCO ₂ > 55 mmHg, PaCO ₂ > 60 mmHg con ventilación adecuada
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	Generalizada, espasmo del músculo masetero
Destrucción muscular	CPK > 10,000 U/L, coluria, exceso de mioglobina en la orina o suero, potasio > 6 mEq/L
Elevación de la temperatura	Elevación rápida de la temperatura, T > 38.8 C (tardío)
Otros signos	Reversión rápida de la crisis con dantroleno, concentración sérica de CPK elevada en reposo
Historia familiar	Consistencia con herencia autosómica dominante

HM = Hipertermia maligna.

Fuente: 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. Disponible en: <https://www.sachile.cl>



Fuente: Carrillo-Esper R, Lázaro-Santiago G, Nava-López JA. Hipertermia Maligna. *Conceptos Actuales. Rev Méx Anest.* 2013;36:185-192.

Algoritmo 1.

Toma de decisiones ante la sospecha de hipertermia maligna.

HM = Hipertermia maligna, SHM = Sí con hipertermia maligna, NHM = No con hipertermia maligna.

hepática. Este tipo de pacientes deben ser trasladados a una UTI lo más pronto posible⁽⁴³⁾.

En pacientes susceptibles a HM es obsoleto el uso de dantroleno profiláctico, debe existir un «carro» que contenga los medicamentos y equipo para una situación de esta naturaleza, se debe optar por una técnica anestésica libre de agentes desencadenantes, se recomiendan técnicas regionales y la TIVA aunque no haya garantía completa de no presentarse. Hay revisiones de fármacos bien tolerados en pacientes susceptibles a HM⁽⁴⁴⁾. La asociación de hipertermia maligna de los Estados Unidos enlista las consideraciones para el manejo de las crisis de HM (Cuadro IV) y recomienda la aplicación de ciertas medidas generales para el manejo de pacientes susceptibles a HM (Cuadro V)⁽⁴⁵⁾.

CONCLUSIONES

Para todos los médicos anestesiólogos esta enfermedad representa un evento catastrófico, por su aparición inesperada y elevada mortalidad.

En nuestro país hay escasa literatura al respecto, pero encontramos revisiones muy valiosas como las del Dr. Raúl Carrillo Esper⁽⁴⁶⁾ en las que se confirma que también son pobres los reportes acerca de este padecimiento.

La gran mayoría de los hospitales públicos y privados de nuestro país no cuentan con un «carro» para el manejo de HM y no existen centros de referencia diagnóstica y de tratamiento. Dado que es un padecimiento que afecta a todos los grupos raciales por igual salvo algunas poblaciones de raza oriental o caucásica que tienen mayor susceptibilidad, es de esperarse que en nuestro país se presente de una manera similar a las reportadas, a diferencia que nosotros estamos inermes para hacer frente a esta devastadora enfermedad y en consecuencia las tasas de mortalidad deben ser muy elevadas aunque no hemos generado estadística.

Debemos conocer más acerca de la HM, por lo menos a través de simuladores, debemos de pugnar por tener mejores elementos diagnósticos y de tratamiento.

Cuadro IV. Consideraciones para el manejo de crisis de hipertermia maligna.

1. Pedir ayuda. Avisar al cirujano. Pida carro de HM
2. Suspenda la administración de los anestésicos inhalatorios y succinilcolina
3. Incremente el flujo de gases frescos a 10 L/min. No cambie circuitos ni máquina
4. Si el procedimiento es urgente continúa con anestésicos no disparadores de HM
5. Hiperventile, FiO₂ 100%, flujos altos de O₂
6. Designe una persona para preparar 2.5 mg/kg IV de dantroleno en bolo, diluya 20 mg de dantroleno en 60 mL de agua estéril sin preservativos (para una persona de 70 kg (175 mg), prepare 9 viales de 20 mg de dantroleno)
7. Administre dantroleno rápidamente. Continúe administración (10 mg/kg) hasta que el paciente esté estable
8. Administre bicarbonato de sodio 1-2 mEq para acidosis/hiperkalemia
9. Enfríe activamente al paciente con sueros fríos. Lavado rectal, por sonda nasogástrica. Detenga enfriamiento cuando disminuya a 38 grados
10. Trate arritmias, usualmente secundarias a hiperkalemia
11. Trate hiperkalemia con gluconato de calcio 1 g IV, dextrosa al 50% 1 ampula + insulina regular 10 UI (monitoree glucosa)
12. Solicite laboratorios, gases arteriales, CPK, mioglobina, tiempos de coagulación
13. Coloque sonda urinaria. Monitoree uresis. Meta de 2 mL/kg/h. Puede administrar líquidos y diuréticos
14. Traslade al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos. Puede requerir ventilación mecánica
15. Continúe dantroleno 1 mg/kg cada 4 a 6 horas por 24 a 36 horas, observe estrechamente

Fuente: Malignant Hyperthermia Association of the United States. Available in: <http://www.mhaus.org>

Cuadro V. Medidas generales para el manejo anestésico de pacientes susceptibles a hipertermia maligna.

1. Programar la cirugía a primera hora de la mañana. Coordinarse con laboratorio clínico, farmacia, Unidad de Cuidados Intensivos
2. Se sugiere disponer de un algoritmo de tratamiento de la crisis de HM
3. Tener un monitor desfibrilador en sala
4. Preparar la máquina de anestesia: remover los vaporizadores de la máquina, vaciarlos y dejarlos en la posición de cerrado. Dar un flujo de 10 L/min de O₂ a través del circuito por lo menos 20 minutos. Si es posible reemplace el circuito
5. Monitoree gases anestésicos para asegurarse de la ausencia de anestésicos volátiles
6. Obtenga valores basales de CPK
7. Mantenga disponible dantroleno
8. En los casos posibles use anestesia regional

Fuente: Malignant Hyperthermia Association of the United States. Available in: <http://www.mhaus.org>

REFERENCIAS

1. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, Girard T, Hopkins PM. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2009;109:1167-1173.
2. Allison KR. Muscular dystrophy versus mitochondrial myopathy: the dilemma of the undiagnosed hypotonic child. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:1-6.
3. Parness J, Bandschapp O, Girard T. The myotonias and susceptibility to malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2009;109:1054-1064.
4. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth*. 2011;107:48-56.
5. Tautz TJ, Urwyler A, Antognini JF, Riou B. Case scenario increased end-tidal carbon dioxide: a diagnostic dilemma. *Anesthesiology*. 2010;112:440-446.
6. Girard T, Ginz H, Urwler A. Maligne hyperthermie. *Schwer Med Forum*. 2004;4:1192-1197.
7. Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, Maplestone PA, Villiers JD. Anesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth*. 1960;34:395-396.
8. Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg*. 1985;64:700-704.
9. Urwyler A, Hartung E. Die maligne hyperthermie. *Anaesthesist*. 1994;43:557-569.
10. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, et al. Prevalence of Malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination. *Anesthesiology*. 2011;114:84-90.
11. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:21.
12. Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State. 2001-2005. *Anesth Analg*. 2009;109:1162-1166.
13. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, Kozak-Ribbens G, Nivoche Y, Adnet P, et al. Presence of two different genetic Traits in Malignant Hyperthermia families: Implication for genetic analysis, diagnosis and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 2002;97:1067-1074.
14. Brownell AK. Malignant hyperpyrexia: relationship to other diseases. *Br J Anaesth*. 1998;60:303-308.
15. Benca J, Hogan K. Malignant hyperthermia, coexisting disorders, and enzymopathies: risks and management options. *Anesth Analg*. 2009;109:1049-1053.
16. Loke J, Mac-Lemman DH. Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca²⁺ release channels. *Am J Med*. 1998;104:470-486.
17. Samburghin N, Holley H, Muldoon S, Brandon BW, de Bantel AM, Tobin JR, et al. Screening of the entire ryanodine receptor type I coding region for sequence variants associated with malignant hyperthermia susceptibility in the north american population. *Anesthesiology*. 2005;102:515-521.
18. Vita GM, Olckers A, Jedlicka AE, George AL, Heiman-Patterson T, Rosenberg H, et al. Maseter muscle rigidity associated with glycine I 306- to alanine mutation in the adult muscle sodium channel alpha-subunit gene. *Anesthesiology*. 1995;82:1097-1103.
19. Monnier N, Procaccid V, Stieglitz P, Lunardi J. Malignant-hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha 1- subunit of the human dihydropyridine-sensitive I-type voltage-dependent calcium channel receptor in skeletal muscle. *Am J Hum Genet*. 1997;60:1316-1325.
20. Beard NA, Sakowska MM, Dulhunty AF, Laver DR. Calsequestrin is an inhibitor of skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channels. *Biophys J*. 2002;82:310-320.
21. Protasi F, Paolini C, Dainese M. Calsequestrin-1: a new candidate gene for malignant h18. *J Physiol*. 2009;587:3095-3100.
22. Andreasser MD, Pedersen S. Malignant neuroleptic syndrome. A review of epidemiology, risk factors, diagnosis, differential diagnosis and pathogenesis of MNS. *Ugeskr Laeger*. 2000;162:1366-1370.
23. Iazzo PA, Klein W, Lehmann-Horn F. Fura-2 detected myoplasmic calcium and its correlation with contracture force in skeletal muscle from normal and malignant hyperthermia susceptible pigs. *Pflugers Arch*. 1998;411:648-653.
24. Bosh X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62-72.
25. Visoiu M, Young MC, Wieland K, Brandon BW. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2014;118:388-396.
26. Bandschapp O, Iazzo PA, Girard T. Malignant hyperthermia- update of diagnosis. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2012;2:218-223.
27. Larach MG, Brandon BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesth Analg*. 2014;119:1359-1366.
28. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 1994;80:771-779.
29. Larach MG. Standardization of the caffeine halothane contracture test. North american malignant hyperthermia group. *Anesth Analg*. 1989;69:511-515.
30. Larach MG, Landis JR, Bunn JS, Diaz M. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility in low risk subjects. An epidemiologic investigation of caffeine halothane contracture responses. The North American Malignant Hyperthermia Registry. *Anesthesiology*. 1992;76:16-27.
31. Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, Ellis FR, Glauber V, Gonano EF, et al. *In vitro* contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low risk subjects. The European Malignant Hyperthermia group. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:955-966.
32. Ben Abraham R, Adnet P, Glauber V, Perel A. Malignant hyperthermia. *Postgrad Med J*. 1998;74:11-17.
33. Stowell KM, Brown R, James D, Couchman K, Hodges M, Poollock N. Malignant hyperthermia in New Zealand. *NZ Bio Science*. 1999;7:12-17.
34. Robinson RL, Anetseder MJ, Brancadoro V, van Broekhoven C, Carsana A, Censier K, et al. Recent advances in the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility: How confident can we be of genetic testing. *Eur J Hum Genet*. 2003;11:342-348.
35. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S. European malignant hyperthermia group. Guidelines for Molecular genetic detection of susceptibility to malignant Hyperthermia. *Br J Anaesth*. 2001;86:283-287.
36. Girard T, Treves S, Voronkov E, Siegemund M, Urwyler A. Molecular genetic testing for malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 2004;100:1076-1080.
37. Robinson R, Curran JL, Hall WJ, Halsall PJ, Hopkins PM, Markham AF, et al. Genetic heterogeneity and Homog analysis in British malignant hyperthermia families. *J Med Genet*. 1998;35:196-201.
38. 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. Disponible en: <https://www.sachile.cl>
39. Glahm KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*. 2010;105:417-420.
40. Inan S, Wei H. The citoprotective effects of dantrolene: a Ryanodine receptor antagonist. *Anesth Analg*. 2010;111:1400-1410.
41. Birgenheier N, Stoker R, Westenskow D, Orr J. Activated charcoal effectively removes inhaled anesthetics from modern anesthesia machines. *Anesth Analg*. 2011;112:1363-1370.

42. Derhwitz M, Sréter FA. Azumolene reverses episodes of malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesth Analg.* 1990;70:253-255.
43. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation treatment and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg.* 2010;110:498-507.
44. Wappler F. Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:417-422.
45. Malignant Hyperthermia Association of the United States. Available in: <http://www.mhaus.org>.
46. Carrillo-Esper R, Lázaro-Santiago G, Nava-López JA. Hipertermia maligna. *Conceptos actuales. Rev Mex Anest.* 2013;36:185-192.