

HIPERTERMIA MALIGNA: FISIOPATOLOGÍA, CLÍNICA, MANEJO Y PREVENCIÓN

MALIGNANT HYPERTHERMIA: PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL ASPECTS MANAGEMENT AND PREVENTION.

Gustavo Oporto Torres¹, Thomas Akel Oberpaur¹, Patricio Ross Pérez¹, Valeria Tampe Palma¹

¹Interno de medicina

RESUMEN

Introducción: el propósito de esta revisión es resumir los aspectos esenciales sobre la epidemiología, clínica, laboratorio y tratamiento agudo como preventivo de la hipertermia maligna (HM).

Cuerpo de la revisión: la HM es un síndrome metabólico-genético desencadenado por agentes anestésicos en individuos con predisposición genética. No se conoce con precisión su incidencia, pero se postula que podría afectar hasta a un 0.03% de la población. La mayoría de los pacientes que desarrollan esta patología tienen mutaciones que codifican receptores de rianodina (RYR1) anormales. Los hallazgos clínicos y de laboratorio son consecuencia de una alta demanda metabólica debido a alteración en estos receptores musculares. El diagnóstico es presuntivo, donde el primer signo que nos debe hacer sospechar de HM es el aumento inesperado del dióxido de carbono al final de la espiración (EtCO₂) en el contexto de anestesia general. El tratamiento se basa en el uso de dantroleno y medidas de soporte, y la prevención en pacientes susceptibles a desarrollar HM.

Discusión: la hipertermia maligna es un síndrome metabólico de incidencia desconocida, donde existiría una predisposición genética a desarrollar hiperpirexia en pacientes sometidos a anestésicos generales y con alta mortalidad si se diagnostica tardíamente.

PALABRAS CLAVE: hipertermia maligna, síndrome hipermetabólico, acidosis, dantroleno.

ABSTRACT

Introduction: the purpose of this review is to summarize the essential aspects about epidemiology, clinical, laboratory and acute treatment as preventive of malignant hyperthermia (MH).

Review's body: Malignant hyperthermia (MH) is a metabolic-genetic syndrome triggered by anesthetic agents in individuals with genetic predisposition. Its incidence is not known with precision, but it is possible to affect up to 0.03% of the population. Most patients with this condition have mutations that encode abnormal ryanodine receptors (RYR1). The clinical and laboratory findings are a consequence of a high metabolic demand due to an alteration in these muscle receptors. The diagnosis is presumptive, where the first sign that should not be suspected of MH is the unexpected increase in carbon dioxide at the end of expiration (EtCO₂) in the context of general anesthesia. The treatment is based on the use of protective measures and dantrolene, and prevention in patients susceptible to developing MH.

Discussion: Malignant hyperthermia is a metabolic syndrome of unknown incidence, where there is a genetic predisposition to develop hyperpyrexia in patients undergoing general anesthesia and with high mortality if late diagnosis.

KEYWORDS: malignant hyperthermia, metabolic syndrome, acidosis, dantrolene.

INTRODUCCIÓN

La hipertermia maligna (HM), también conocida como fiebre maligna, hiperpirexia maligna o fiebre anestésica, es un síndrome hipermetabólico que ocurre en pacientes genéticamente susceptibles tras la exposición a un agente anestésico desencadenante ^[1], con mal pronóstico si se diagnostica tardíamente. Es una enfermedad poco frecuente de origen hereditario autosómico dominante, de penetrancia incompleta y expresividad variable, que afecta el músculo esquelético, el cual cuando es expuesto a medicamentos gatillantes (anestésicos halogenados y succinilcolina) presenta una reacción caracterizada por una liberación anormalmente alta de calcio desde el retículo sarcoplásmico. La incidencia de episodios de HM en la población general se estima en 1:100.000 anestésicos generales administrados ^[2], ya sea tanto en la población pediátrica como adulta. Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollan HM tienen una o dos exposiciones sin incidentes a los agentes desencadenantes ^[3].

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia exacta se desconoce. La tasa de ocurrencia se ha estimado en que es tan frecuente como 1 en 5000 o tan raro como 1 en 100.000 administraciones de anestesia general. 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]. 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 ^[5]. Antes de la aparición del Dantroleno sódico en la década de los ochenta el pronóstico era ominoso.

FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA MUSCULAR

La despolarización se disemina por la célula muscular a través del sistema del túbulo transversal (túbulo T), que activa los receptores de dihidropiridina (DHP) localizados dentro de la membrana del túbulo T. Estos receptores están acoplados a receptores de RYR1, que son canales de calcio en la pared del retículo sarcoplásmico (RS). La liberación de calcio a través del receptor de DHP desencadena que los receptores RYR1 liberen calcio desde el retículo sarcoplásmico hacia el citosol ^[6, 7]. El calcio se combina con la troponina para formar una red de actina y la miosina, formando una red que provoca contracción de

las células musculares. La recaptación de calcio hacia el RS nuevamente a través de la bomba calcio-ATPasa conduce a la relajación de las células musculares.

La mayoría de los pacientes con HM tienen mutaciones que codifican receptores de RYR1 anormales, lo que permite una acumulación excesiva de calcio en presencia de ciertos agentes anestésicos desencadenantes. El receptor de ryanodina, que es un poro, es el responsable de la salida masiva de calcio desde el retículo sarcoplásmico, lo que permite una acumulación excesiva de calcio, con lo que se produce activación de las fibras de actina y miosina, contractura muscular, aumento metabolismo, consumo de ATP y O₂, producción de CO₂ y calor, acidosis láctica y finalmente destrucción celular, con liberación de potasio y creatinquinasa, provocando una contracción muscular sostenida, llevando finalmente a una crisis aguda de HM ^[8, 9].

Los niveles aumentados del metabolismo aeróbico proveen de oxígeno y energía al músculo por un tiempo, pero producen dióxido de carbono y acidosis intracelular, agotando el oxígeno y el trifosfato de adenosina (ATP) ^[10]. Esto causa los primeros signos de HM, como la hipercapnia y acidosis mixta. Una vez que se agotan las reservas de energía, se produce rhabdomiólisis, hiperkalemia y mioglobinuria. Con el tiempo, la contracción sostenida genera más calor del que el cuerpo puede disipar. La hipertermia marcada ocurre minutos u horas después de la aparición inicial de los síntomas. Cuando se llega a una hipertermia severa (hasta 45°C), el marcado aumento de la producción de dióxido de carbono y de consumo de oxígeno puede causar una disfunción generalizada de órganos vitales.

Los fármacos gatillantes de crisis de HM son los anestésicos inhalatorios halogenados (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano) y el relajante muscular despolarizante succinilcolina ^[11]. Es importante establecer que otros fármacos comúnmente utilizados en anestesia como el óxido nítrico, anestésicos locales, propofol, etomidato, tiopental, ketamina, opioides, benzodiazepinas, relajantes musculares no despolarizantes, no son gatillantes de HM ^[10].

La única terapia conocida para la HM es el dantroleno, el cual se une al receptor RYR1 para inhibir la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico; invirtiendo la cascada negativa de efectos ^[2].

CLÍNICA Y LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas son muy variables, donde la presentación temprana incluye hipercapnia, taquicardia sinusal y/o rigidez muscular generalizada [2, 9]. El signo inicial más común de una crisis de HM es un aumento inesperado del dióxido de carbono al final de la espiración (EtCO₂), que es difícil de disminuir a medida que se aumenta la frecuencia respiratoria. La rigidez muscular generalizada en presencia de bloqueo neuromuscular es prácticamente patognomónica para la HM cuando existen otros signos. En la tabla 1 se presentan en orden decreciente los signos clínicos típicos, los cuales pueden aparecer durante las distintas fases del perioperatorio, donde no necesariamente se comienza con hipertermia como signo de presentación. La hipertermia es generalmente un signo posterior de HM y, por lo general, está ausente cuando se sospecha inicialmente el diagnóstico [8].

Dentro de los signos tempranos destaca la hipercapnia, taquicardia sinusal, rigidez muscular del masetero y rigidez muscular generalizada. Los signos tardíos, aparte de la hipertermia, pueden ser cambios electrocardiográficos relacionados por hiperkalemia, taquicardia o fibrilación ventricular, mioglobinuria y sangrado excesivo.

Cabe destacar que la clínica es consecuencia de una mayor demanda metabólica, donde el signo más importante es la presencia de una acidosis metabólica y respiratoria mixta, que se presenta como un aumento de la ETCO₂ que no normaliza con el aumento de la ventilación.

En la tabla 1 se adjuntan los criterios clínicos que apoyan el diagnóstico de HM.

Con respecto a los hallazgos típicos de laboratorio (tabla 2) durante la hipertermia maligna, estos dependerán del estado clínico del paciente y si está sometido a ventilación controlada o se ha administrado succinilcolina. Dentro de los hallazgos se encuentra la acidosis metabólica y respiratoria mixta, hiperkalemia, elevación de la creatinina y aparición de mioglobinuria.

En la tabla 2 se adjunta los valores de laboratorio que apoyan el diagnóstico de HM.

DIAGNÓSTICO

La hipertermia maligna debe sospecharse cuando aparecen los signos típicos que no tengan otra explicación clínica junto con el antecedente familiar y la exposición a anestésicos generales. El antecedente familiar está presente en el 10% de los casos, y de estos solo un 50% ha sido

expuesto a anestésicos generales [12]. Además de estar estos presentes, apoyan el diagnóstico las alteraciones de laboratorio previamente mencionadas (tabla 2).

TRATAMIENTO EN FASE AGUDA

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 HM y ha contribuido enormemente en el dramático descenso que han tenido las muertes y/o situaciones de invalidez asociadas a estos episodios. Las medidas a tomar son [13]:

- a) Pedir ayuda y avisar al cirujano
- b) Suspender todos los anestésicos volátiles inhalatorios y la succinilcolina.
- c) Hiperventilar al doble o al triple del volumen-minuto con oxígeno 100 %, con flujo de por lo menos 10 L/min.
- d) Solicitar y administrar dantrolene sódico 2,5 mg/kg en bolo inicial rápido, idealmente a través de vía venosa gruesa (el dantrolene se presenta como polvo de color naranja en frasco que contiene 20 mg de dantrolene y 3 gramos de manitol).
- e) Si los síntomas no se controlan (taquicardia, rigidez, aumento del ETCO₂ y temperatura), repetir dantrolene 2,5 mg/kg en bolo cada 5-10 minutos. Se puede necesitar una dosis total mayor de 10 mg/kg (hasta 30 mg/kg), aunque se recomienda no superar los 400 mg/día
- f) Tratar la acidosis metabólica: administrar bicarbonato para corregir la acidosis metabólica basado en los resultados de gases sanguíneos. En ausencia de análisis de gases sanguíneos administrar 1-2 mEq/kg intravenoso
- g) Enfriar activamente al paciente hipertérmico, donde se le puede realizar lavados de cavidades como estómago, vejiga, recto con solución salina helada o usar solución salina fría IV (no usar solución ringer lactato).
- h) Enfriamiento superficial con hielo y sábana hipotérmica.
- i) Monitorizar cuidadosamente la temperatura central

(esofágica) o rectal con sensor y en forma continua. No se recomienda el uso de termómetro de mercurio. Detener enfriamiento si temperatura < 38° C.

- j) Las arritmias responden al tratamiento de la acidosis y la hiperkalemia. Si persisten o ponen en peligro la vida, se pueden usar antiarrítmicos comunes, con excepción de los agentes bloqueadores del calcio (pueden causar hiperkalemia y colapso cardiovascular en presencia de dantrolene).
- k) Tratar hiperkalemia con hiperventilación, calcio, bicarbonato, glucosa intravenosa e insulina.
- l) Controlar glicemia cada 2 horas como mínimo.
- m) Determinar y monitorizar el ETCO₂, temperatura central, gases sanguíneos, CK, potasio sérico, calcio, pruebas de coagulación y diuresis.
- n) Mantener diuresis mayor de 1 ml/kg/hora usando bolo de 15 ml/kg de solución fisiológica fría y/o administrando manitol o furosemida.
- o) Monitorización del gasto cardíaco a través de métodos invasivos o no invasivos.

TRATAMIENTO DE LA FASE POST AGUDA

- a) El paciente debe ser monitorizado en UCI al menos por 24 horas, ya que pueden ocurrir recaídas hasta en un 25% de los casos
- b) Administrar dantrolene 1 mg/kg IV cada 4-6 horas o infusión de 0.25 mg/kg/hr por al menos 24 horas después del episodio. Después se puede administrar dantrolene oral 1 mg/kg cada 6 horas por 24 horas, si es necesario.
- c) Controlar temperatura corporal central (rectal, esofágica) de forma continua.
- d) Terapia intensiva estándar de rabdomiolisis aguda y mioglobulinuria procurando una diuresis de 2ml/kg/hr en base a hidratación, diuréticos y alcalinización de la orina
- e) Controlar gases arteriales, CK, potasio, calcio, mioglobina urinaria y sérica, pruebas de coagulación hasta cuando regresen a la normalidad (cada 6 horas).

TRATAMIENTO EN FASE AGUDA

El pilar es la identificación de los individuos genéticamente susceptibles junto con evitar el uso de anestésicos desencadenantes y la administración inmediata de dantrolene cuando ocurre un evento agudo han reducido la mortalidad asociada a hipertermia maligna de un 70% a menos de un 1% ^[14, 15]. Los pacientes se pueden categorizar de acuerdo a si ha tenido un evento de hipertermia maligna previamente o similar (paciente conocido o probable susceptible).

En la tabla 3 se presentan los signos y pruebas que aumentan la susceptibilidad a desarrollar hipertermia maligna. La prueba más utilizada y sensible para la susceptibilidad a la HM es el test de la contracción a la exposición al halotano-cafeína (TCHC) ^[16], técnica invasiva que consiste en someter una muestra de músculo recién extraída a concentraciones crecientes de halotano y cafeína, donde los resultados se informan como positivos o negativos. La prueba es muy sensible, por lo que los resultados negativos generalmente excluyen el diagnóstico de HM ^[17, 18], sin embargo, en Chile no se aplica y además existe una tasa de falsos positivos de hasta un 20% por ciento, por lo que los resultados positivos deben seguirse con pruebas genéticas. Por lo tanto, la única manera definitiva de descartar susceptibilidad a Hipertermia maligna en un paciente con antecedentes personales o familiares sospechosos de HM es realizarse una prueba de contractura negativa ^[21].

Existen otras miopatías y distrofias musculares que pueden desencadenar un síndrome similar al de hipertermia maligna, en presencia de succinilcolina y/o anestésicos halogenados, caracterizado por rigidez muscular y/o rabdomiolisis ^[19, 20]. De ser posible, se recomienda solicitar la evaluación y consejo de un neurólogo, previo al procedimiento anestésico y control de CK basal. Dentro de estas miopatías y distrofias musculares se encuentran: Parálisis periódica hipokalémica, Miotonías agravadas por Potasio, Enfermedad de Eulemburg, Miotonías congénitas, Distrofia Muscular de Duchenne y de Becker y Osteogénesis imperfecta.

DISCUSIÓN

La HM es un síndrome hipermetabólico desencadenado por anestésicos generales en pacientes genéticamente susceptibles, donde su diagnóstico es presuntivo, el tratamiento consiste en medidas de soporte y la administración de dantrolene. Su prevención es en base a la clínica y el diagnóstico mediante la prueba TCHC, sin embargo, en Chile no se dispone de esta herramienta, por lo cual la clínica y el laboratorio son los elementos fundamentales, puesto que si no se trata a tiempo, la mortalidad es elevada.

Espasmo del músculo masetero
Hipercapnia
Taquicardia sinusal
Rigidez muscular generalizada
Taquipnea y cianosis
Aumento rápido de temperatura corporal
Sudoración
Coluria
Sangrado excesivo

Tabla 1. Orden típico de aparición de signos clínicos de hipertermia maligna

Laboratorio	Valores	Condición del paciente
Creatinkinasa	> 20000 UI	Con succinilcolina
	> 10000 UI	Sin succinilcolina
Mioglobina en orina	> 60 mcg/L	
Mioglobina sérica	> 170 mcg/L	
Kalemia	> 6 mEq/L	
PaCO ₂	> 60 mmHg	Durante ventilación controlada
	> 65 mmHg	Durante ventilación espontánea
pH arterial	< 7.25	
Exceso de base	< -8 mEq/L	

Tabla 2. Valores de laboratorio típicos utilizados para confirmar el diagnóstico de hipertermia maligna aguda.

Alta susceptibilidad	Baja susceptibilidad
Paciente con test de Contractura Halotano-Cafeína positivo.	Paciente con historia de fiebre intraoperatoria pero no tienen diagnóstico
Paciente con antecedente personal de una crisis previa	Episodios previos de rabdomiolisis sin diagnóstico
Antecedente de familiar de Hipertermia Maligna	Historia de orinas oscuras
Paciente portador de alguna miopatía predisponente de HM	Ataques de calor o “heat stroke”

Tabla 3. Evaluación de susceptibilidad del paciente a desarrollar hipertermia maligna según factores de riesgo.

Correspondencia

Gustavo Oporto Torres
gutioporto@gmail.com

Agradecimientos

Agradecimientos a Diego Sepúlveda Valverde: Becado de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 2 de septiembre.

Aceptado el 5 de octubre de 2018.

Publicado el 24 de octubre de 2018.

Referencias

1. Merli GJ, Bell RD. Tratamiento preoperatorio del paciente quirúrgico con enfermedad neurológica. Consulta Preoperatoria. Clin Med NorTEAM 2014; 71:516-17.
2. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 2013 to 2015. Anesth Analg 2013; 110:498.
3. Bendixen D, Skovgaard LT, Ording H. Analysis of anaesthesia in patients suspected to be susceptible to malignant hyperthermia before diagnostic in vitro contracture test. Acta Anaesthesiol Scand 2013; 41:480.
4. Rosenberg H, Davis M, James D, et al. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis 2014; 2:21.
5. Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. Anesth Analg 2015; 109:1162.
6. O'Sullivan GH, McIntosh JM, Heffron JJ. Abnormal uptake and release of Ca²⁺ ions from human malignant hyperthermia-susceptible sarcoplasmic reticulum. Biochem Pharmacol 2016; 61:1479
7. Berchtold MW, Brinkmeier H, Müntener M. Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. Physiol Rev 2013; 80:1215.
8. Gronert GA, Theye RA. Halothane-induced porcine malignant hyperthermia: metabolic and hemodynamic changes. Anesthesiology 2012; 44:36.
9. Paul-Pletzer K, Yamamoto T, Bhat MB, et al. Identification of a dantrolene-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. J Biol Chem 2013; 277:34918.
10. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. Anesthesiology 2016; 56:254.
11. Wappler F. Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. Current Opinion in Anaesthesiology 2012, 23:417-422.
12. Lee-Chiong TL Jr, Stitt JT. Disorders of temperature regulation. Compr Ther 2014; 21:697.

13. 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 02 de junio de 2018.
14. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, et al. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 2008 to 2016: a report from the north american malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesthesiology* 2017; 108:603.
15. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2013; 110:89.
16. Amaral JLG, Carvalho RB, Cunha LBP et al. – Hipertermia Maligna. In: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina (orgs). Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB/CFM, 2014.
17. Rosenberg H, Antognini JF, Muldoon S. Testing for malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2014; 96:232.
18. Hopkins PM, Hartung E, Wappler F. Multicentre evaluation of ryanodine contracture testing in malignant hyperthermia. The European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2013; 80:389.
19. Ali SZ. Malignant Hyperthermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2014; 17(4):519-533.
20. Parness J et al. The myotonias and susceptibility to Malignant Hyperthermia. *Anest Analg*, 2013; 109(4):1054 - 1064
21. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2015; 97:1067.