

Hipertermia Maligna

Reporte de un Caso

DR. GUY GREENWOOD QUIRÓS*

DRA. FLORA EUGENIA CÁRDENAS LEANDRO*

Historia clínica: paciente de 32 años de edad, programado para amigdalectomía en el Hospital de la Clínica Bíblica.

Sin antecedentes quirúrgicos.

Antecedentes familiares: una hermana operada: apendicectomía en la adolescencia; cesárea hace dos años, ambas sin eventualidades.

Examen físico: adulto joven, temperatura preoperatoria de 36.8° C; TA 130/80; pulso 92/minuto. Obeso.

Examen por sistemas: negativo.

Laboratorio: Hemograma: Hb 14.8 gramos y Hto 45.

T. S. - 1' 30".

TC = 5'.

Protrombina = 12" - 96%.

Leucocitos = 7500. Eosinófilos 2.

Medicación previa: diazepam + atropina I. M.

Inducción: pentotal 300 mgm. Ventilación con O₂. (100%). Succinilcolina 100 mgm I. V. Intubación nasal. No hubo alteraciones clínicas de anotar.

Montenimiento: N₂O + fluothane + O₂ con ventilación espontánea.

Treinta minutos después, en el curso de la disección de la segunda amígdala el cirujano nota rigidez muscular y luego "sangre oscura". Se elimina de la mezcla anestésica el N₂O. La situación persiste. Se administra una dosis adicional de 50 mgm de succinilcolina y ventilación controlada. Clínicamente el aspecto de la sangre mejora. Al retornar la respiración espontánea la rigidez persiste y se nota, ahora, hiperventilación con aumento de la temperatura de cal sodada. El paciente suda profusamente y hay cianosis ungueal "moderada". La temperatura axilar es de 38.5° C. Se hace diagnóstico de hipertermia maligna.

Se administra O₂ al 100%, bicarbonato sódico 40 mEq, hidrocortisona 250 mgm I. V. y se inicia enfriamiento periférico con bolsas de hielo. La cirugía se completa en 10 minutos más. La temperatura oral es de 39.5° C. Además

* Servicio de Anestesiología, Hospital México.

se administra dextrosa 5% a goteo rápido (2 litros en 30 minutos) con 250 mgm hidrocortisona y 40 mEq más de bicarbonato. La temperatura sube a 40.2° C. Por la sonda vesical se obtiene orina "oscura".

Al cabo de 2 horas y con ese tratamiento, la temperatura baja a 37.8° C y se traslada, conciente, a su habitación.

No se hizo biopsia muscular. Un examen de orina mostró: densidad 1025; hematíes escasos; color oscuro (¿mioglobina?).

La evolución posterior se caracterizó por intensos dolores musculares en espalda y piernas principalmente, y orina cada vez más clara.

Dado de alta 3 días después sin ninguna complicación.

Comentario:

La hipertermia maligna que cursa ligada a la anestesia es un cuadro clínico de aparición súbita en pacientes aparentemente sanos, que conduce a la muerte en un período corto de tiempo y cuya incidencia es del 1 en 15.000 anestias, oscilando entre 1: 5.000 al 1: 70.000.

Puede o no estar acompañada de rigidez muscular, pero el hecho es que el 70% de los pacientes que la presentan tiene contracturas musculares y en estos casos se ha invocado la presencia de una anomalía muscular de tipo familiar, quizá relacionada con la habilidad del sarcoplasma muscular para reaccumular Ca^{++} después de la activación de la contracción muscular.

Todos los pacientes estudiados fueron operados en quirófano con aire acondicionado, en Inglaterra, Estados Unidos y Canadá.

El aspecto genético del problema es muy importante: en una familia con 38 sujetos susceptibles, 11 fueron sometidos a anestesia para procedimientos quirúrgicos menores y todos murieron de hipertermia maligna. En términos generales la sobrevida es del 23 al 36%, con una mortalidad que oscila alrededor del 70%.

La edad promedio ha sido de 21.4 a 21.7 años. No se ha visto en la infancia antes de los 2.5 años y hay un solo caso reportado a los 70 años.

Incidencia según el sexo: 53% hombres; 47% mujeres.

El estado general fue calificado de 1 en el 75% de los casos.

El 60% de las anestias fueron dadas con halothane.

En el 72% de los casos se usó succinilcolina, y en todos la reacción fue de aumento en el tono muscular, fasciculaciones extremas y un caso de broncoespasmo.

Tiempo promedio para reconocer el problema: 90 minutos.

Las autopsias no fueron demostrativas y los hemocultivos fueron negativos. Las causas de hipertermia pueden ser agrupadas en la siguiente forma:

- 1.— Por pérdida de los factores que normalmente contribuyen al enfriamiento (radiación, conducción, convección, evaporación).
- 2.— Por infección, deshidratación, pirógenos, reacciones antigénicas.
- 3.— Por aumento de la actividad muscular.
- 4.— Por endocrinopatías.

5. — Por lesiones del sistema nervioso central (hipotálamo). La inyección experimental de 5 HT en el hipotálamo anterior produce hipertermia, pero asociada a escalofríos y no a rigidez muscular. La inhalación de halothane precedida de la inyección de un inhibidor de la MAO produce liberación de 5 HT en el hipotálamo.

6. — Por patología bioquímica periférica (distal a la placa mioneural).

Los signos de sospecha de la hipertermia maligna son:

1. — Diaforesis.
2. — Taquipnea, hiperpnea.
3. — Aumento de la utilización de la cal sodada.
4. — Aumento del tono muscular o exceso de fasciculaciones con el uso del relajante.
5. — Cambios cardíovasculares de asfixia.
6. — Aumento del calor de radiación.
7. — "Sangre oscura" a pesar de buena ventilación, perfusión adecuada y concentraciones altas de O₂.
8. — Convulsiones.

Las alteraciones fisiopatológicas asociadas con este cuadro son:

1. — Acidosis.
2. — Deshidratación.
3. — Hipovolemia.
4. — Hipoxia.
5. — Hipotensión arterial.
6. — Aumento del PaCO₂, disminución de los bicarbonatos, aumento del contenido de CO₂ y del ácido láctico.

Etiologías

Defectos periféricos: en un aumento dado la hipertermia maligna se creyó asociada a una o más enfermedades metabólicas periféricas o a defectos específicos. Se mencionarán porque una causa central pareciera estar lejos de ser la etiología.

- a) Relación con la miotonía distrófica: es ésta una condición hereditaria caracterizada por incapacidad para relajar un músculo después de su contracción. Aunque el defecto primario no se conoce, la anormalidad pareciera envolver la placa motora, y algún sitio distal a la unión neuromuscular. La relativa rareza de la hipertermia maligna en los viejos, sugiere la posibilidad de que el cuadro sea una manifestación precoz de una miotonía no diagnosticada, y la falta de respuesta hipertérmica en el viejo miotónico se explicaría sobre la base de pobreza muscular. Sin em-

bargo, se han reportado casos de familias sin historia de miotonías y con hipertermia maligna, así como la duración tan corta de la rigidez inducida por la succinilcolina, hacen la teoría un tanto incierta.

- b) Funcionamiento defectuoso de la membrana celular: Potasio, enzimas y mioglobina provienen del músculo esquelético, y hay hemólisis previa a la elevación térmica verdaderamente significativa.

En estudios de la enzima del ATP, así como del transporte de Na y K, no se obtuvieron diferencias entre los glóbulos y células in vitro, y los controles de pacientes afectados.

- c) Aporte insuficiente de ATP: cantidades adecuadas de ATP son necesarias para la relajación muscular, y su disminución puede verse durante la utilización excesiva o en animales de experimentación, después de exposición al flouthane.
- d) Disminución de la fosforilasa muscular: da lugar a la producción insuficiente de ATP. Esta rara forma de defectuoso almacenamiento de glicógeno se conoce como enfermedad de Mc Ardle, y consiste en la incapacidad del sujeto de metabolizar el glucógeno muscular (sobre todo en el ejercicio violento). La energía necesaria para el transporte celular no es suplida y la actividad eléctrica normal de la membrana desaparece. La membrana muscular se torna permeable y aparece la fuga de mioglobina, electrolitos y enzimas hacia el plasma. El músculo de contrae pero el mecanismo exacto se desconoce.

Sin embargo:

1. — Hay pacientes con depósitos normales de glicógeno.
 2. — La enfermedad de Mc Ardle es una condición recesiva, y la hipertermia maligna es dominante.
 3. — Los defectos enzimáticos rara vez son dominantes.
 4. — La enfermedad de McArdle no se asocia a fiebre durante los episodios de contractura y mioglobinuria. Sin embargo, la ausencia de fiebre se explicaría por la disminución de la tasa de oxidación de la glucosa y la hidrólisis del ATP.
- e) Metabolismo intracelular del calcio: En presencia de fluothane se ha demostrado disminución de la captación del calcio por el reticulosarcoplasma, pero menor en pacientes con hipertermia maligna. Esto, y el hecho de que los pacientes muestran una disminución del calcio sérico sugiere la posibilidad de que el defecto primario consista en una alteración de su transporte y almacenamiento en alguna membrana que no sea la reticulosarcoplásmica. Se ha observado también un aumento considerable del magnesio plasmático (hasta del 50%) después de exposición al fluothane en animales de laboratorio.

Signos clínicos de hipertermia maligna:

1. — Tono muscular: en la mayoría de los pacientes hay rigidez muscular cuyo tiempo de aparición es variable. A menudo el primer signo clínico fue una profunda y brusca rigidez de los músculos de la mandíbula que siguió a la dosis inicial de succinilcolina, lo cual hace la intubación difícil o imposible. En numerosos pacientes que recibieron halothane sin uso previo de s. colina la aparición de la rigidez se atrasó una hora o más, y su

En los fallecidos uno o más días después de la anestesia la muerte estuvo asociada a desequilibrio electrolítico masivo, desequilibrio ácido-base, defectos de coagulación, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca aguda, y deterioro neurológico.

Los sobrevivientes tienen recuperación mental y física completa, aunque la convalecencia sea tormentosa y prolongada.

Anatomía patológica: los hallazgos postmortem corresponden a cambios de anoxia terminal aguda, con degeneración grasa del hígado, necrosis focal, hemorragias petequiales, microtrombos y embolia. Hay rigor mortis agudo. Hay ligera hipertrofia de las fibras del músculo esquelético, cilindros de hemoglobina en los túbulos renales y necrosis mioglobinúrica.

Hallazgo de laboratorio:

Gases sanguíneos: P_{O_2} menores de 90 mm Hg se observaron en la mayoría de los pacientes, a pesar de buena ventilación pulmonar, mezclas ricas en O_2 y función pulmonar normal.

PCO_2 elevada en todos los pacientes que presentaron rigidez, con valores entre 45 y 180 mmg.

El pH arterial es bajo, entre 6.6 y 7.32.

La acidosis metabólica es lo corriente, determinada por el déficit de base, (de -6 a -30 mEq).

Electrolitos: El potasio sérico está elevado hasta 19 mEq., cayendo en algunos pacientes después a niveles sumamente bajos, de 1.9 mEq.

El calcio está disminuido y es la tónica en los pacientes con rigidez.

Enzimas: las que son normalmente intracelulares, tales como la transaminasa, la creatinafosfoquinasa (CPK) la dehidrogenasa láctica, están elevadas en el 1º al 3er día postoperatorio. En los pacientes que fueron normales se midieron sólo el día de la operación.

Coagulación sanguínea: se encuentra prolongada en los pacientes que fallecieron y normal en los sobrevivientes. El defecto parecía ser debido a un consumo excesivo de los factores de coagulación, secundariamente a una tasa acelerada de coagulación. Antecede a la fiebre, la rigidez, taquipnea, taquicardia y cianosis.

Orina: la hemoglobinuria o la mioglobinuria cursan con rigidez.

Biopsia muscular: sólo las hay reportadas después del episodio agudo. Muestran degeneración mitocondrial y en un caso destrucción del retículo sarcoplasma.

Manejo de la hipertermia maligna:

1. — Hipertermia: el enfriamiento debe ser temprano, pues la temperatura no sólo no caerá sino que seguirá ascendiendo. Además del enfriamiento periférico puede emplearse el interno (gástrico, rectal, o de la herida). Debe cuidarse de no hipotermizar al paciente. Pueden emplearse fenotiacinas (clopromacina) las cuales parecen favorecer la curva de enfriamiento si se administran tempranamente.
2. — Acidosis: a) — metabólica: las soluciones buffer deben administrarse precozmente y en altas dosis. El bicarbonato de sodio (hasta 700 meq) debe darse en unión de un diurético que remueva sodio (furosemida).

Esta indicado el uso de THAM por su acción intracelular. b)—respiratoria: el control de la ventilación debe ser inmediato. La hipoxia se combatirá con 100% O₂.

- 3.—Potasio sérico: la hiperkalemia temprana parece ser un fenómeno pasajero, manejable por la administración de fluidos y diuréticos. La hipokalemia subsecuente requiere terapia sustitutiva.
- 4.—Anomalías de la membrana: la administración de gluconato de calcio parece mejorar la rigidez y la condición cardiovascular. Sin embargo, falleció la mayoría de los pacientes que lo recibieron. El efecto estabilizador del calcio sobre la membrana celular de la sensibilidad de los receptores postsinápticos a los anticolinérgicos podría explicar su efecto beneficioso.
- 5.—Insuficiencia renal: los diuréticos deben administrarse de inmediato, antes del bloqueo renal. Los pacientes mantienen buen volumen urinario a pesar de hemo o mioglobinuria. Puede emplearse diálisis, hemo o peritoneal.
- 6.—Cardiovascular: el uso de glucósidos que aceleran el influjo de iones de calcio hacia la célula está contraindicado.
- 7.—Edema cerebral: se usarán esteroides en dosis elevadas.

B I B L I O G R A F I A :

- 1.—WILSON, ROY; DENT, T; TRABER, D.
Malignant Hyperpyrexia with anesthesia. *Jama* Oct. 16, 1967. Vol 1202, N° 3, pág. 111.
- 2.—STEPHEN, CHARLES.
Fulminant hyperthermia during anesthesia and surgery. *Jama* Oct. 16, 1967, Vol. 202, N° 3, pág. 178.
- 3.—STROBEL, GEORGE; BIANCHI, C. PAUL.
An in vitro model of anesthetic hypertonic hyperpyrexia, halothane-caffeine-induced muscle contractures; prevention of contractures by procainamide. *Anesthesiol.* 53:465, 1971.
- 4.—JONES, E. W.; NELSON, T. E.; ANDERSON, I. L.; KERR, D. D.; BURNAP, T. K.
Malignant Hyperthermia of swine. *Anesthesiol.* 36:42, 1972.
- 5.—NELSON, T. E.; JONES, E. W.; VENABLE, J. H.; KERR, D. D.
Malignant hyperthermia of Poland China Swine: Studies of a myogenic etiology. *Anesthesiol.* 36:52, 1972.
- 6.—BRITT, B. A.; LOCHER, W. G.; KALOW, W.
Hereditary aspects of malignant hyperthermia. *Ca. Anaesth. Soc. J.*, 16:89, 1969.
- 7.—BRITT, B. A.; GORDON, R. A.
Three cases of malignant hyperthermia with special consideration of management. *Ca. Anaesth. Soc. J.*, 16:99, 1969.
- 8.—RELTON, J. E.; CREIGHTON, R. E.; CONN, A. W.; NABETA, S.
Generalized muscular hypertonicity associated with general anaesthesia: a suggested anaesthetic management. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 14:22, 1967.
- 9.—TOBIAS, M. A.; MILLER, C. G.
Malignant hypertonic hyperpyrexia. *Anaesthesia*, 25:253, 1970.

- 10.—MILLER, R. N.; HUNTER, F. E., JR.
Is halothane a true uncoupler? *Anesthesiol*, 35:256, 1971.
- 11.—BELDAVS, J.; SMALL, V.; COOPER, D. A.; BRITT, B. A.
Postoperative Malignant hyperthermia: a case report. *The Can. Anaesth. Soc. J.*, 18:202, 1971.
- 12.—BRITT, B. A.; KALOW, W.
Malignant Hyperthermia: aetiology unknown. *The Can. Anaesth. Soc. J.*, 17:316, 1970.
- 13.—BRITT, B. A.; KALOW, W.
Malignant Hyperthermia: a Statistical review. *The Can. Anaesth. Soc. J.*, 17:293, 1970.
- 14.—POLLOCK, RICHARD; WATSON, ROBERT.
Malignant hyperthermia associated with hypocalcemia. *Anesthesiology*, 34:188, 1971.
- 15.—CAPIZZI, LEONARD; PHILLIPS, OTTO; HARRIS, LEROY.
Malignant hyperthermia during anesthesia. *Anesthesiology*, 31:97, 1969.
- 16.—DIGBY LEIGH, M. LEWIS, GEORGE; SEOTL, EDWARD, HERBERT, WAYNE.
Successful treatment of malignant hyperthermia. *Anesthesia and analgesia*, 50:39-42, 1971.