

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA CRISIS DE HIPERTERMIA MALIGNA Y PARA EL MANEJO DEL PACIENTE SUSCEPTIBLE DE HIPERTERMIA MALIGNA

COMITÉ DE HIPERTERMIA MALIGNA SOCIEDAD DE ANESTESIOLOGÍA DE CHILE.

INTRODUCCIÓN

La Hipertermia Maligna (HM) es la única enfermedad que se asocia específicamente a la administración de anestesia y tiene mal pronóstico cuando se diagnostica tardíamente y su tratamiento no es oportuno. Es por lo tanto, relevante que todos los anestesiólogos estén familiarizados con los criterios diagnósticos y con los conceptos actuales para el manejo tanto de la crisis como del paciente susceptible. El presente documento contiene la opinión de la Sociedad de Anestesiología de Chile para el manejo de la HM y ha sido elaborado en base a la opinión de expertos, todos médicos anestesiólogos miembros de la SACH. El mismo será sometido a revisión periódica de acuerdo al avance del conocimiento médico.

1. Definición hipertermia maligna

La HM 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 relajantes musculares depolarizantes) presenta una reacción caracterizada por una liberación anormalmente alta de calcio del retículo sarcoplásmico. Se presenta clínicamente como un estado hipermetabólico que puede llevar a la destrucción del músculo y a la muerte del paciente¹. La prevalencia varía importantemente de acuerdo a la población geográfica estudiada y al método utilizado. Un estudio reciente realizado en EEUU reporta que la prevalencia sería de 1/100.000 pacientes sometidos a anestesia². Genéticamente es una enfermedad compleja. A la fecha, dos genes predisponentes de susceptibilidad de HM han sido identificados, el gen RYR1 que codifica para el receptor de ryanodina tipo 1 y el gen CACNA1S que

codifica para el receptor de dihydropiridina³⁻⁵, y 3 adicionales loci han sido mapeados, pero sus genes aún no han sido identificados.

El pronóstico era ominoso antes que se implementara el uso de dantrolene sódico. 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 calcio¹. La mortalidad con el uso de dantrolene ha disminuido a menos del 10%⁶⁻⁷.

2. Tratamiento de urgencia de la hipertermia maligna (HM)

2.1. Diagnóstico de la crisis

Estar atento frente a los signos clínicos de HM: Espasmo del músculo masetero después de la administración de succinilcolina, aumento real y significativo del CO₂ espirado (ETCO₂) con adecuada ventilación, hipertensión, taquicardia, taquipnea, rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal (signo tardío), hipoxemia, acidosis, hiperkalemia, mioglobinuria, falla renal, arritmias cardíacas y coagulopatía^{1,8}.

2.2. Criterios diagnósticos

Los criterios clínicos para el diagnóstico de HM se resumen en la Tabla 1. Las manifestaciones se refieren a los signos que ocurren durante o poco después de iniciada la anestesia general en la persona no tratada. Mientras más criterios un individuo cumple, es más probable que se trate de una crisis de HM. Por lo tanto, con sólo elevación de la temperatura durante la anestesia, es poco probable que se trate de una HM. Un individuo que cumple los criterios de todos los hallazgos clínicos

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 > 6 mEq/L
Elevación de la temperatura	Elevación rápida de la temperatura, T° > 38,8 °C. Signo tardío
Otros signos	Reversión rápida de la crisis con dantrolene, concentración sérica de CK elevada en reposo
Historia familiar	Consistencia con herencia autosómica dominante

es casi seguro que ha tenido un episodio de HM⁹.

2.3. Tratamiento de la fase aguda

- Pedir ayuda y solicitar dantrolene en pabellón (www.mhaus.org)¹.
- Descontinuar todos los anestésicos volátiles inhalatorios y la succinilcolina. Hiperventilar con oxígeno 100% con flujos altos, de por lo menos, 10 L/min. No es necesario cambiar el sistema circular y el absorbidor de CO₂ (excepto en máquinas de anestesia antiguas).
- Avisar al cirujano y finalizar el procedimiento quirúrgico lo antes posible.
- Administrar dantrolene sódico 2,5 mg/kg en bolo inicial rápido, idealmente a través de una vía venosa gruesa. La preparación del dantrolene consume tiempo, por lo que, se sugiere destinar 2 personas a su preparación. El dantrolene se presenta como polvo de color naranja en frasco que contiene 20 mg de dantrolene y 3 gramos de manitol. El contenido debe disolverse en 60 ml de agua bidestilada estéril. Se requiere mezclar y batir vigorosamente muy bien el polvo con el agua bidestilada. Usar jeringa de 60 ml con aguja gruesa 19G.
- 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.
- Administrar bicarbonato para corregir la acidosis metabólica guiado por el análisis de los gases sanguíneos. En ausencia de análisis de gases sanguíneos administrar 1-2 mEq/kg intravenoso.
- Enfriar activamente el paciente hipertérmico:
 - Lavado de cavidades como estómago, vejiga y recto con solución salina helada.
 - Usar solución salina fría IV (no use solución ringer lactato).
 - Enfriamiento superficial con hielo y sábana hipotérmica.
 - 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.
- 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). Usar protocolo ACLS¹⁰.
- Tratar hiperkalemia con hiperventilación, calcio, bicarbonato, glucosa intravenosa e insulina. Una hiperkalemia que pone en peligro la vida se puede tratar con:
 - Cloruro de calcio 10 mg/kg o gluconato de calcio 10-50 mg/kg (0,3 a 1ml/kg) endovenoso lento.
 - Bicarbonato 1-2 mEq/kg IV.
 - Insulina cristalina/glucosa a razón de 1 U insulina/2,5 gr glucosa en adultos y 1U insulina/5gr glucosa en niños. Esta solución puede prepararse utilizando solución glucosada al 30% (disponible en los centros asistenciales).
 - En adultos: preparar 80 ml G 30% + 10 U insulina IV en 30 min.
 - En niños: preparar 80 ml G 30% + 5 U insulina, dosis: 1,6 ml/kg de solución IV en 30 min.
 - Controlar glicemia cada 2 horas o más frecuente si fuera necesario.

- Determinar y monitorizar el ETCO₂, temperatura central, gases sanguíneos, CK, potasio sérico, calcio, pruebas de coagulación y diuresis.
- Mantener diuresis mayor de 1 ml/kg/hora usando un bolo de 15 ml/kg de solución fisiológica fría y/o administrando manitol o furosemida.
- Instalar sonda Foley y considerar monitorizar la presión venosa central o la presión de arteria pulmonar por los grandes cambios de líquidos y la inestabilidad hemodinámica que puedan ocurrir.

2.4. Tratamiento de la fase post-aguda

- Observar el paciente en la UCI por lo menos 24 horas, ya que puede ocurrir una recaída (25% de los casos) en las 24 a 36 horas siguientes, particularmente después de un caso fulminante resistente al tratamiento¹¹.
- 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.
- Controlar temperatura corporal central (rectal, esofágica) de forma continua hasta que se estabilice.
- Terapia intensiva estándar de rabdomiolisis aguda y mioglobulinuria procurando una diuresis de 2 ml/kg/h en base a hidratación, diuréticos y alcalinización de la orina.
- Controlar gases arteriales, CK, potasio, calcio, mioglobina urinaria y sérica, pruebas de coagulación hasta que regresen a la normalidad (cada 6 horas).

2.5. Manejo y prevención de complicaciones de una crisis de HM

- Insuficiencia renal aguda.
- Coagulopatía de consumo.
- Hiperkalemia.
- Edema y necrosis muscular.
- Secuela neurológica.
- Hipotermia inadvertida.
- Alteraciones de la conducción.
- Recurrencia del síndrome de HM.

2.6. Consejo familiar:

- Aconsejar al paciente y la familia acerca de la hipertermia maligna y las precauciones futuras. Refiera el paciente al Comité de Hipertermia Maligna de la Sociedad de Anestesiología de Chile.

Precaución: este protocolo puede no ser adecuado para todos los pacientes y puede requerir modificaciones según las necesidades específicas de cada uno.

3. Manejo del paciente conocido o probable susceptible de hipertermia maligna

3.1. Definición de paciente conocido o probable susceptible:

Se consideran pacientes susceptibles de Hipertermia Maligna a aquéllos que presentan alguno de los siguientes antecedentes:

- Paciente con un test de Contractura Halothano-Cafeína (+). Esta situación es rara en la práctica, ya que en Chile no se realiza el test.
- Paciente con antecedente personal de una crisis previa de HM.
- Antecedente de familiar con HM.
- Paciente portador de alguna miopatía predisponente de HM, como Multimimicore disease, Central Core disease¹² y Síndrome de King-Denborough¹³.

Otra categoría, la constituyen los pacientes con posible asociación o riesgo menor de susceptibilidad de HM, tales como: pacientes con historia de fiebre que han sido evaluados pero no tienen diagnóstico, episodios previos de rabdomiolisis sin diagnóstico al igual que historia de orinas oscuras, y también ataques de calor o "heat stroke"^{8,14}.

En Chile, no siempre es posible descartar el riesgo de susceptibilidad de HM en pacientes con un familiar muerto en pabellón o que haya presentado algún evento grave asociado a anestesia no bien diagnosticado.

Existen otras miopatías y distrofias musculares que pueden desencadenar un síndrome similar a HM ("HM-like") en presencia de succinilcolina y/o anestésicos halogenados, caracterizado por rigidez muscular y/o rabdomiolisis¹⁵. De ser posible, se recomienda solicitar la evaluación y consejo de un neurólogo, previo al procedimiento anestésico y control de CK basal. A continuación se describen brevemente:

- Parálisis periódica hipokalémica: riesgo de HM aún no está claro. Se deja a discreción del anestesiólogo la técnica a utilizar. En caso de utilizar halogenados se recomienda vigilancia específica de signos de HM.
- Miotonías agravadas por potasio (miotonía

fluctuante, miotonía permanens y miotonía sensible a acetazolamida): igual riesgo que población general.

- Paramiotonía congénita (Enf. de Eulemburg): igual riesgo de HM que población general.
- Miotonías congénitas (variedades de Becker y de Thomsen): poco probable que tengan riesgo aumentado de HM. Evitar succinilcolina ya que produce rigidez muscular generalizada.
- Distrofia Muscular de Duchenne y Distrofia Muscular de Becker: poco probable que tengan riesgo aumentado de HM. Evitar succinilcolina ya que produce rabdomiolisis y paro cardiaco por hiperkalemia. Halogenados pueden producir rabdomiolisis¹⁵.
- Osteogénesis imperfecta: igual riesgo que población general. Pueden desarrollar fiebre durante la cirugía, que cede con medidas habituales¹³.
- Artrogriposis congénita múltiple: diversos trastornos neuromusculares subyacentes tales como distrofia muscular congénita y miopatías pueden conducir al riesgo de hipertermia intraoperatoria (que responde a medidas físicas antitérmicas), rigidez muscular y respuesta hiperkalemia anormal a la succinilcolina y bloqueo neuromuscular prolongado por relajantes musculares no depolarizantes¹⁶.

3.2. Programación:

- Programar la cirugía de preferencia a primera hora de la mañana.
- La enfermera de pabellón debe coordinar con el laboratorio la toma de exámenes el día de la cirugía y asegurar la disponibilidad de las drogas e insumos necesarios para realizar en forma segura la cirugía. Al mismo tiempo que distribuye los roles del personal, asegurando las competencias del personal de apoyo que colabora con el anestesiólogo.
- El anestesiólogo solicitará apoyo de la UCI.
- El pabellón que atiende al paciente susceptible debe contar al menos con la primera dosis de dantrolene y debe verificar si las otras dosis de dantrolene están disponibles.
- Se sugiere disponer de un algoritmo del tratamiento de la crisis de HM, tipo póster.
- Se sugiere disponer de un monitor desfibrilador en pabellón.

3.3. Preparación preoperatoria

- Máquina de anestesia: remover los vaporizadores de la máquina y si esto no es posible, vaciar-

los y dejarlos en la "posición cerrado". Algunos especialistas recomiendan cambiar el absorbedor de CO₂.

- 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 adecuado. 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.
- Usar un analizador de gases espirados para confirmar la ausencia de gas anestésico, debido a que algunas máquinas nuevas no se limpian tan fácilmente.
- Se sugiere controlar con creatinquinasa preoperatoria (es necesario conocer el nivel previo de la CK, particularmente en pacientes con miopatías).
- Colocar una sábana enfriadora en la mesa de cirugía, si está disponible.

3.4. Profilaxis con dantrolene

- La profilaxis con dantrolene se debe considerar en base a las necesidades de los pacientes individualmente, ya que no es recomendable para la mayoría de los pacientes susceptibles. El dantrolene puede empeorar la debilidad muscular en los pacientes con enfermedades musculares y debe ser usado con precaución. Recordar que cuando se usa junto a bloqueadores del calcio, el dantrolene puede producir severa hiperkalemia y depresión miocárdica, por lo tanto, no se recomienda la asociación de ambas drogas.
- En la mayoría de los procedimientos, incluso en los que requieren anestesia general, se puede omitir la profilaxis con dantrolene y se debe utilizar una técnica libre de gatillantes¹.
- La dosis profiláctica es de 2,5 mg/kg IV, 30 minutos antes de la anestesia. Ésta debe ser considerada sólo en casos especiales, como pacientes con patologías que no toleran el stress fisiológico adicional (por ejemplo: cardiopatía coronaria) y en cirugías muy prolongadas o complejas.

3.5. Consideraciones intraoperatorias

- Técnicas de elección: espinal, peridural, regional o local, si es posible. En caso de requerir anestesia general, utilizar una técnica libre de gatillantes es decir, no use halogenados ni succinilcolina.
- Drogas seguras:

- Anestesia local: ningún anestésico local inicia la hipertermia maligna, por lo que, cualquier tipo de anestesia regional es seguro para los pacientes susceptibles.
- Anestesia general: benzodiazepinas, opioides, barbitúricos, propofol (TIVA), ketamina, óxido nitroso, etomidato. Para la relajación muscular se puede usar rocuronio, vecuronio, pancuronio, atracurio, pipecuronio, mivacurio o doxacurio. Para la reversión se puede usar neostigmina y atropina sin problema.
- Drogas inseguras en Hipertermia Maligna:
 - Sevoflurano, halotano, isoflurano, desflurano, enflurano y succinilcolina.
- Monitorización:
 - Monitorización básica: presión arterial, temperatura central, ECG, oximetría de pulso y capnografía.
 - Se sugiere monitorizar el volumen y la frecuencia respiratoria.
 - Use línea arterial, presión venosa central u otro monitor invasivo si es que la cirugía o el paciente lo requieren.
- Se sugiere que en todo centro asistencial donde se administre anestesia general exista disponibilidad inmediata de dantrolene en cantidad necesaria para un tratamiento completo (10 mg/kg/día). Esta cantidad puede ser disminuida a la dosis necesaria para el tratamiento de ataque durante la primera hora (aproximadamente 20 frascos para un adulto de 70 kg) si el centro asistencial mantiene un convenio con otros centros asistenciales tal que le permita disponer de las dosis subsiguientes en menos de 1 hora⁸.
- Se sugiere que el dantrolene sea almacenado en el recinto de pabellones, a temperatura ambiente, protegido de la luz, en un lugar visible y rotulado de modo que esté inmediatamente disponible en caso necesario. Junto con el dantrolene debe disponerse de ampollas de agua destilada sin bacteriostáticos. Se considera que la droga es útil hasta tres años después de la fecha de manufactura, por lo tanto se sugiere que exista una revisión periódica de las fechas de vencimiento de modo que se realice a tiempo la reposición de las unidades que hayan alcanzado la fecha límite de uso y que no se hayan utilizado.

3.6. Disponibilidad de Dantrolene

BIBLIOGRAFÍA

1. Ali SZ. Malignant Hyperthermia. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2003; 17: 519-533.
2. Brady J. Prevalence of Malignant Hyperthermia due anesthesia in New York State, 2001-200. Anest Analg 2009; 109: 1162-1166.
3. McCarthy TV, et al. Localization of malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. Nature 1990; 342(6258): 564-564.
4. Carpenter D, et al. The role of CACNA1S in predisposition to Malignant Hyperthermia. BMJ Med Genet 2009; 13: 104.
5. Parness J, et al. The myotonias and susceptibility to Malignant Hyperthermia. Anest Analg 2009; 109: 1054-1064.
6. Rosero E, et al. Trends and outcomes of Malignant Hyperthermia in the United States 2000 to 2005. Anesthesiology 2009; 110: 89-94.
7. Larach MG, et al. Cardiac arrests and deaths associated with Malignant Hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anesthesiology 2008; 108: 603-611.
8. Larach MG, et al. Clinical presentation, treatment, and complications of Malignant Hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anest Analg 2010; 110: 498-507.
9. Larach MG, et al. A Clinical grading scale to predict Malignant Hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 1994; 80: 771-779.
10. AHA. Advance Life Support. Circulation, 2005; 112: III-25-54.
11. Burkman J, et al. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after Malignant Hyperthermia reactions. Anesthesiology 2007; 106: 901-906.
12. Klingler W, et al. Core Myopathies and risk of Malignant Hyperthermia. Anesth Analg 2009; 109: 1167-1173.
13. Benca J, et al Malignant Hyperthermia, coexisting disorders, and enzymopathies: Risks and management options. Anest Analg 2009; 109: 1049-1053.
14. Capacchione J, et al. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis and Malignant Hyperthermia. Anest Analg 2009; 109: 1065-1069.
15. Gurnancy H, et al. Malignant Hyperthermia and muscular dystrophies. Anest Analg 2009; 109: 1043-1048.
16. Martin S, et al. Perioperative care of child with arthrogryposis. Paediatr Anaesth 2006; 16: 31-37.