

Síndrome de hipertermia maligna: a propósito de un caso clínico

Malignant hyperthermia syndrome: case report

Dr. Pedro Taffarel^a, Dr. Fernando Koffman^b, Dra. Andrea Zifferman^a, Dr. Sebastián Degiuseppe^a, Dr. Alejandro Mansilla^a, Dr. Marcelo Darduin^a y Dr. Marcelo Acerenza^a

RESUMEN

El síndrome de hipertermia maligna es una miopatía familiar de naturaleza farmacogenética, que se presenta como un síndrome hipercatabólico del músculo esquelético ligado a la anestesia. La incidencia en pediatría es de 1 cada 10 000 cirugías. Puede ser de instalación rápida, asociado a succinilcolina, o tardía, relacionado con agentes inhalatorios. El cuadro ocurre con taquicardia, hipertermia, hipercapnia, acidosis, rigidez muscular, hiperpotasemia, falla renal y arritmia. La mortalidad sin tratamiento específico es del 80% y desciende al 7% con el uso de dantroleno sódico.

Reportamos el caso de un paciente de 8 años que se internó para cirugía de fimosis. Por presentar taquicardia, hipercapnia y rigidez muscular, se inició tratamiento con dantroleno sódico en quirófano, el cual se mantuvo durante 72 h. Evolucionó las primeras 12 h con bajo gasto cardíaco, con máximo valor de creatina fosfoquinasa de 155 147 U/L. Permaneció con asistencia mecánica respiratoria por 48 h. Se otorgó alta al sexto día, sin secuelas.

Palabras clave: hipertermia maligna, dantroleno sódico, creatina fosfoquinasa.

ABSTRACT

Malignant hyperthermia syndrome is a family myopathy of pharmacogenetic nature, which appears as a skeletal muscle hypercatabolic syndrome linked to anesthesia. The incidence in pediatrics is 1 event per 10 000 surgeries. The clinical picture may have a rapid onset associated with succinylcholine, or a late onset related to inhalation agents. The clinical picture includes tachycardia, hyperthermia, hypercapnia, acidosis, muscle rigidity, hyperkalemia, renal failure and arrhythmia. Mortality without specific treatment is of 80% and drops to 7% with the use of dantrolene sodium.

We report an 8-year-old patient admitted for phimosis surgery; having tachycardia, hypercapnia and muscle rigidity, he started treatment with dantrolene sodium in the operating room, which was maintained for 72 hours. He evolved the first 12 hours with low cardiac output and creatine phosphokinase maximum of 155 147 U/L. He remained with mechanical ventilation for 48 hours. Discharge was given on the sixth day without sequelae.

Key words: malignant hyperthermia, dantrolene sodium, creatine phosphokinase.

a. Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica.

b. Servicio de Anestesiología.

Sanatorio Sagrado Corazón,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Pedro Taffarel: pedrotaffarel@hotmail.com

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 4-10-2014

Aceptado: 5-11-2014

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e113>

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipertermia maligna (SHM) es un trastorno farmacogenético de la musculatura esquelética de carácter hereditario, caracterizado por un estado hipermetabólico relacionado con la anestesia.^{1,2}

El mecanismo fisiopatológico¹ está asociado con la mutación del receptor de rianodina tipo 1 y radica en la imposibilidad del sistema reticuloendotelial (SRE) de lograr niveles de calcio (Ca⁺⁺) preestimulación, lo que da lugar al aumento de la concentración de Ca⁺⁺ intracitoplasmático, responsable de la activación enzimática que lleva a la disminución de adenosín trifosfato (ATP), consumo de O₂ e incremento del metabolismo anaerobio con la consiguiente generación de calor y lactacidemia.

La incidencia en pediatría es de 1 cada 10 000 procedimientos quirúrgicos³ y la susceptibilidad al síndrome está asociada a una variedad de desórdenes neuromusculares.⁴⁻⁶

El SHM puede presentarse en forma rápida, en la inducción anestésica, relacionado con el uso de succinilcolina y asociado a rigidez muscular y mayor repercusión orgánica, o en forma tardía, en la anestesia o posteriormente, asociado al uso de agentes inhalatorios halogenados (sevoflurano, isoflurano, halotano y enflurano), y puede ocurrir con o sin rigidez y variabilidad en la magnitud del compromiso orgánico. También pueden existir formas de presentación abortivas o menores.⁷

El cuadro clínico⁸ durante la crisis se caracteriza por taquicardia e hipercapnia (estos son los signos más precoces), arritmia con alteración hemodinámica, contractura muscular, cianosis, acidosis metabólica y respiratoria, lactacidemia, hipertermia, (este signo es más tardío), coagulopatía y aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK), cuyos valores máximos aparecen horas después de iniciada la crisis.

La mortalidad sin tratamiento es del 80%; su causa es, en la etapa aguda, fibrilación ventricular, en forma mediata, el edema agudo de pulmón

secundario a claudicación miocárdica y los trastornos de la coagulación, y, en la etapa tardía, la insuficiencia renal y los trastornos del sistema nervioso central. La mortalidad desciende a menos del 10% con medidas de sostén y tratamiento efectivo,^{9,10} que consiste en la suspensión de los agentes halogenados, hiperventilación con O₂ al 100% y la administración de dantroleno sódico (DS), que es un relajante muscular de acción rápida que inhibe la liberación de Ca⁺⁺ del SRE.

Cerca del 20% de los pacientes pueden presentar recidiva^{7,11} del SHM. Se recomienda, a fin de evitarla, continuar con DS por 24 h luego de haber controlado los síntomas de la crisis.

El diagnóstico es meramente clínico,¹² mientras que la confirmación postevento se obtiene mediante el test de halotano-cafeína (THC) realizado a una muestra de biopsia muscular.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 8 años de edad, con diagnóstico de fimosis; se interna para corrección quirúrgica. Es anestesiado con agentes inhalatorios y presenta, durante el acto quirúrgico, taquicardia sinusal e hipercapnia progresiva, objetivada por capnografía, sin respuesta a la optimización de la asistencia respiratoria mecánica (ARM). Se agrega cianosis cutánea, rigidez muscular generalizada, que es más marcada en músculos maseteros y raíz de miembros inferiores. Se interpreta el cuadro como SHM, se suspenden los anestésicos inhalatorios y se inicia tratamiento específico con DS, con una dosis inicial de 2,5 mg/kg, que se repite en cuatro oportunidades hasta evidenciar descenso de la ETCO₂ (CO₂ al final de la espiración) y de la frecuencia cardíaca.

El paciente es derivado a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) con ARM. Se objetiva laboratorio inicial con acidosis

metabólica, lactacidemia e hipercapnia (Tabla 1), con ventilación a un volumen corriente espirado de 10 ml/kg, con buena entrada de aire bilateral y radiografía de tórax sin compromiso asociado. Se encuentra hemodinámicamente estable, normotérmico y presenta coluria (mioglobulinuria). Se optimiza volemia, se corrige medio interno, se coloca plan parenteral de hiperhidratación y se fuerza diuresis con diuréticos. Se mantiene el tratamiento con DS de 1 mg/kg/dosis cada 6 h. Evoluciona, las primeras 12 h, con síndrome de bajo gasto cardíaco leve (taquicardia, tendencia a la oliguria, acidosis metabólica) (Tabla 1). Se objetiva aumento de las demandas metabólicas con saturación venosa central de O₂ (SvcO₂) del 49%. Se recibe dosaje inicial de CPK con un valor de 15346 U/L; a las 12 h del ingreso a la UTIP, presenta un aumento mayor al 1000%, momento a partir del cual inicia el descenso progresivo en los niveles de CPK (Figura 1).

Se mantiene el DS de 1 mg/kg cada 6 h durante 48 h y permanece con ARM por dos días. Al tercer día, se desciende al 50% la dosis de DS, no se evidencia recaída del SHM y se suspende el tratamiento al cuarto día.

El paciente fue dado de alta al sexto día de haber ingresado al sanatorio. Se conecta con un centro especializado a fin de realizar el seguimiento.

DISCUSIÓN

El SHM es una entidad infrecuente en las UTIP; su interpretación y manejo estuvo circunscrito al área de quirófano por ser resorte del anestesista. Consideramos que el médico intensivista debe estar familiarizado con esta patología a fin de continuar el manejo instaurado en quirófano o bien a fin de pesquisar y tratar aquellas formas de presentación tardía y/o las recidivas.

Nuestro paciente fue sometido a una

TABLA 1. Evolución del laboratorio en las primeras 48 h

	PH	PCO ₂	PO ₂	HCO ₃	EB	SaO ₂	SvcO ₂	Ac. láct.	K	Cr
Ingreso a UTIP	7,22	55	148	16	-9	100%	49%	5,3	5,2	1,1
12 h del ingreso	7,44	35	127	18	-8	100%	80%	1,3	3,6	0,5
Día 2	7,38	36	90	20	-5	100%	-	0,8	3,2	0,3

PCO₂: presión arterial de dióxido de carbono (mmHg); PO₂: presión arterial de oxígeno; HCO₃: bicarbonato de sodio plasmático (mmol/L); EB: exceso de base; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno;

Ac. láct: ácido láctico plasmático (mmol/L); K: potasio sérico (mmol/L); Cr: creatinina plasmática;

UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

postioplastía. En un estudio⁷ que incluyó 264 episodios de SHM en pacientes pediátricos, los casos urológicos representaron casi el 30% de los eventos de SHM en el grupo etario más joven.

La aparición de signos precoces, como taquicardia e hipercapnia no explicable por otras causas, debe alertar sobre la posibilidad de dicho síndrome a fin de instaurar el tratamiento específico y oportuno. En un trabajo de Larach,⁸ estos signos estuvieron presentes en el 73% y en el 92% de los casos analizados, respectivamente; mientras que, en el trabajo de Nelson,⁷ la taquicardia sinusal, hipercapnia y aumento rápido de la temperatura fueron los hallazgos más comúnmente observados (73,1%; 68,6% y 48,5% respectivamente).

La administración de DS, si bien indispensable, no está exenta de efectos adversos.¹³ El 21,6% de los pacientes pediátricos⁷ reportó efectos secundarios después de la administración, por lo cual las distintas instituciones deben disponer de este fármaco y los profesionales deben estar informados sobre su uso y posibles complicaciones.

La literatura no hace referencia al uso de la SvcO₂ y la diferencia arteriovenosa de saturación de O₂ como expresión del desbalance entre oferta y demanda de O₂ desencadenado por el estado hipercatabólico en el SHM. Nuestro paciente presentó, al momento del arribo a la UTIP, una SvcO₂ del 49%. Consideramos este marcador útil a fin de objetivar el aumento de las demandas metabólicas.

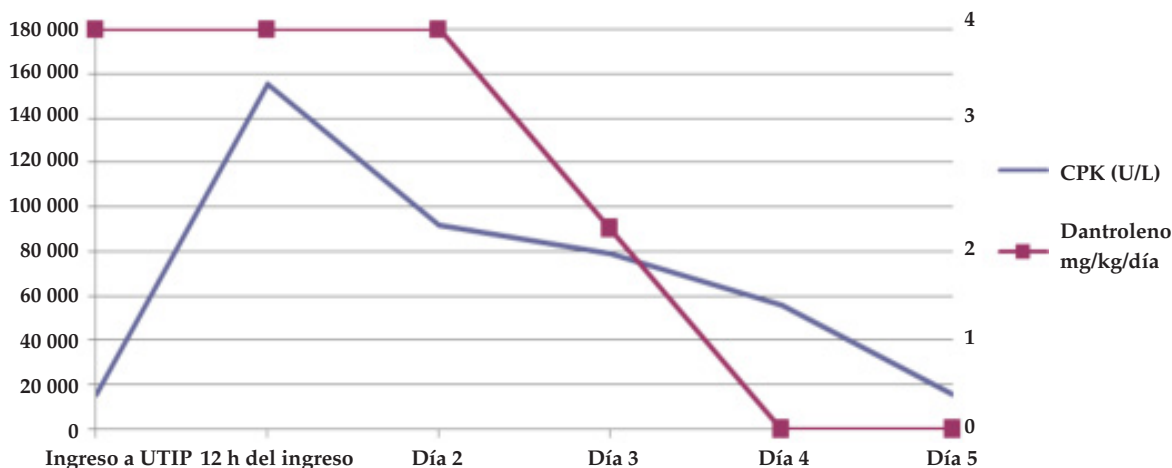
Los valores alterados de la CPK son la

expresión de la destrucción de las fibras musculares. Estos no se pueden mensurar en el comienzo de la crisis con la misma velocidad que la hipercapnia, la taquicardia y la acidosis; los valores máximos se encuentran horas más tarde del comienzo de la crisis y su valor final dependerá de lo precoz que haya sido instituido el tratamiento. En el caso presentado, los valores de CPK alcanzaron su máxima expresión 12 horas luego de haberse desencadenado la crisis, por lo cual, ante la presencia de signos clínicos y de laboratorio sugestivos de SHM, el dosaje de valores anormales, aunque sean menores de 15000 U/L, no descarta el diagnóstico. La escala de graduación clínica¹² para el SHM establece como sugestivos de diagnóstico valores de CPK mayores de 20000 U/L cuando el síndrome se asocia al uso de succinilcolina y valores mayores de 10000 U/L cuando se asocia al uso de agentes anestésicos sin dicho relajante muscular.

La literatura establece que el síndrome puede recidivar, en el 15% de los casos en la cohorte de Nelson⁷ y en el 20% en el trabajo de Burkman.¹¹ A fin de evitar la recidiva en el caso presentado, se procedió, como establecen las guías,¹⁰ manteniendo el tratamiento con dantroleno por 24 h luego de haberse controlado los síntomas, disminución del 50% en la dosis y ulterior suspensión del fármaco al no evidenciar reaparición de los signos y síntomas.

Nuestro paciente presentó una buena evolución, y se le otorgó el alta con restitución *ad integrum*. Consideramos que el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo y oportuno

FIGURA 1. Progresión de los valores de creatina fosfoquinasa (en U/L) en relación con la dosis administrada de dantroleno sódico y los días transcurridos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica



CPK: creatina fosfoquinasa; UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

fueron indispensables a fin de evitar la elevada mortalidad que acarrea dicho síndrome y que el diagnóstico de certeza es obligatorio. Con este fin, el THC es confirmatorio y tiene indicación absoluta en los pacientes con historia clínica de probable SHM y en los familiares de primer grado de un caso confirmado mediante THC.¹⁴ Otras pruebas diagnósticas no invasivas han sido propuestas (electromiografía, concentración de calcio intracelular, espontáneo o provocado por el halotano, espectroscopía por resonancia magnética del fósforo, niveles de ácido láctico o pH intracelular tras el ejercicio), pero no han sido validadas.¹⁵ ■

REFERENCIAS

- Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998;352(9134):1131-6.
- Stratman RC, Flynn JD, Hatton KW. Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disorder. *Orthopedics* 2009;32(11):835.
- Salazar JH, Yang J, Shen L, Abdullah F, et al. Pediatric malignant hyperthermia: risk factors, morbidity, and mortality identified from the Nationwide Inpatient Sample and Kids' Inpatient Database. *Paediatr Anaesth* 2014 Jun 28. [Epub ahead of print].
- Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology* 2011;114(1):84-90.
- 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(4):1162-6.
- Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009;110(1):89-94.
- Nelson P, Litman RS. Malignant hyperthermia in children: an analysis of the North American malignant hyperthermia registry. *Anesth Analg* 2014;118(2):369-74.
- Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010;110(2):498-507.
- Litman RS, Rosenberg H. Malignant hyperthermia: update on susceptibility testing. *JAMA* 2005;293(23):2918-24.
- Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010;105(4):417-20.
- Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology* 2007;106(5):901-6.
- Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994;80(4):771-9.
- Brandom BW, Larach MG, Chen MS, Young MC. Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg* 2011;112(5):1115-23.
- Wappler F, Roewer N, Köchling A, Scholz J, et al. In vitro diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility with ryanodine induced contractures in human skeletal muscles. *Anesth Analg* 1996;82(6):1230-6.
- Anetseder M, Hager M, Müller CR, Roewer N. Diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia by use of a metabolic test. *Lancet* 2002;359(9317):1579-80.