

Recomendaciones para anestesia en pacientes que sufren de

Hipertermia maligna

Nombre de la enfermedad: Hipertermia maligna

IDC 10: T88.3

Sinónimos: Hiperpirexia maligna

La hipertermia maligna (HM) es una enfermedad hereditaria farmacogenética del músculo esquelético poco frecuente, potencialmente mortal, que es desencadenada por todos los anestésicos volátiles (como isoflurano, sevoflurano, halotano y desflurano) y/o por bloqueantes neuromusculares despolarizantes ("relajantes musculares", por ejemplo succinilcolina). Además, en casos infrecuentes el síndrome de HM puede ser desencadenado por el ejercicio físico extenuante o la exposición al calor.

La incidencia clínica de HM parece ser baja, entre 1:5.000 y 1:100.000. No obstante la frecuencia se ha incrementado en estos años y la mortalidad hospitalaria por HM es aún elevada y mayor que la calculada previamente (hasta 12 % de todos los casos de HM). Adicionalmente, debido a la herencia autosómica dominante en seres humanos, la prevalencia puede estimarse hasta de 1:3.000.

Medicina en elaboración



Quizás sea conocimientos nuevos

Cada paciente es único

Quizás el diagnóstico no sea correcto



Aquí encuentra más informaciones sobre la enfermedad, sus centros de referencia y organizaciones de pacientes: Orphanet - www.orpha.net

Resumen de la enfermedad

La HM es una enfermedad hereditaria infrecuente farmacogenética del músculo esquelético, potencialmente mortal, desencadenada por todos los anestésicos volátiles (como isoflurano, sevoflurano, halotano y desflurano) y/o por bloqueantes neuromusculares despolarizantes ("relajantes musculares", por ejemplo succinilcolina). Además, en casos infrecuentes el síndrome de HM puede ser desencadenado por el ejercicio físico extenuante o la exposición al calor.

La incidencia clínica de HM parece ser baja, entre 1:5.000 y 1:100.000. No obstante la frecuencia se ha incrementado en estos años y la mortalidad hospitalaria por HM es aún elevada y mayor que la calculada previamente (hasta 12 % de todos los casos de HM). Adicionalmente, debido a la herencia autosómica dominante en seres humanos, la prevalencia puede estimarse hasta de 1:3.000.

La HM es causada por la regulación anormal del metabolismo del calcio en la célula muscular esquelética, de manera más probable por canal de calcio defectuoso también denominado receptor de ryanodina (RYR1) en el retículo sarcoplásmico (SR). Una vez desencadenada la HM ocurre una liberación de calcio rápida y sin control desde el SR al mioplasma. Esto resulta en un estado hipermetabólico, que conduce a los signos típicos como taquicardia, rigidez muscular, hipercapnia, rhabdomiolisis, hipoxemia y la hipertermia que le da el nombre.

El receptor de ryanodina del músculo esquelético humano está codificado en la región q13.1-13.2 del cromosoma 19. Estudios de genética molecular revelaron que hasta en el 70% de las familias con predisposición a HM el locus del receptor de ryanodina está relacionado con fenotipo de HM. Hasta la fecha se han comunicado más de 300 RYR1 variantes que se cosegregan con HM y/o enfermedad nuclear central (Central Core Disease). Además, cinco loci más han sido identificados por análisis de ligazón, y mutaciones en el gen CACN1A5, que codifica la subunidad principal del receptor de dihidropiridina, han sido hallados en el cromosoma 1. Si embargo se desconoce si estos tienen relación causal con HM. Un listado de las mutaciones causales probadas está publicado en la página web del European MH Group (www.emhg.org).

El tratamiento de las crisis de HM consiste en medidas sintomáticas y específicas con el antídoto dantroleno de acuerdo con las guías de las sociedades de anestesiología. La anestesia en pacientes con susceptibilidad a HM puede ser realizada en condiciones seguras con una estación de anestesia decontaminada, evitación de sustancias desencadenantes y disponibilidad inmediata de dantroleno.

Cirugía frecuente

Biopsia muscular para test in vitro de contractura, aparte de cualquier tipo de cirugía.

Tipo de anestesia

Puede usarse anestesia general o regional y su combinación. Anestesia local también puede emplearse. No obstante, la anestesia general debe ser “libre de desencadenantes”, por ejemplo debe evitarse estrictamente la administración de anestésicos volátiles así como succinilcolina en pacientes con historia de HM. El resto de fármacos, propofol, bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, anestésicos locales, óxido nitroso, xenon, etc., pueden ser usados con seguridad.

Procedimientos diagnósticos adicionales (preoperatorios)

La evaluación y preparación preoperatorias de un paciente con susceptibilidad a HM sigue los procedimientos estándar como los recomendados por las sociedades de anestesiología, como la European Society of Anaesthesiology. No hay indicación para exámenes adicionales como hematológicos, ECG o radiografía de tórax.

En pacientes con enfermedades neuromuscular no definidas debe evaluarse el estado neurológico. Además, debe probarse si una consulta con especialistas en genética, pediatría y neurología está indicada para definir la enfermedad del paciente y su gravedad. Tras ésta, debe decidirse si se requiere pruebas adicionales (ejemplo niveles de creatinina, gasometría sanguínea) en este grupo específico de pacientes.

Preparación especial para el tratamiento de la vía aérea

No hay indicación especial para preparación de tratamiento de vía aérea.

Preparación especial para transfusión o administración de productos hemáticos

No comunicada.

Preparación especial para anticoagulación:

No comunicada.

Precauciones en el transporte o movilización del paciente

En casos muy raros la HM puede ser desencadenada por estrés como calor y ejercicio en seres humanos. Por ello, ha sido recomendado usar suficiente premedicación para evitar situaciones de estrés.

Probable interacción entre fármacos anestésicos y medicación crónica del paciente

No comunicados.

Procedimiento anestésico

La identificación de pacientes de riesgo para HM es el primer paso para un tratamiento perioperatorio seguro. Todos los pacientes deben ser evaluados mediante entrevista estructurada sobre su propio historial médico y el de la familia. Los pacientes que comuniquen una HM o sus complicaciones durante la anestesia deben ser referidos a un centro de investigación sobre HM para diagnóstico adicional. Por seguridad los pacientes que declinen el diagnóstico de HM deben tratarse como si tuvieran diagnóstico definitivo.

Además de los pacientes con historia de HM, pacientes con enfermedades musculares específicas tales como enfermedad central del core, enfermedad multiminicore y miopatía nemalínica de bastones tienen riesgo incrementado de HM asociado a mutaciones en el gen que codifica el receptor de ryanodina. También pacientes con parálisis periódica hipokalémica y aquellos con síndrome de King-Denborough pueden tener HM.

Pacientes con distrofias musculares (ejemplo Duchenne o Becker) la sospecha clínica de HM se ha comunicado durante o tras anestesia general con agentes desencadenantes de HM. La presentación clínica incluye rabdomiolisis, arritmias cardíacas severas, acidosis, fiebre, etc. y por mucho tiempo se pensó que era verdadera HM. Sin embargo, a pesar del riesgo aumentado durante anestesia con halogenados y/o succinilcolina, no se ha podido establecer asociación genética con susceptibilidad a HM. Estos eventos adversos están asociados con marcada hiperkalemia que requiere tratamiento urgente de la manera habitual.

En casos infrecuentes se han descrito episodios tipo HM durante un estrés emocional y físico sin administración de anestésicos. Alguno de los pacientes tuvo variantes de RYR 1 que podrían ser causales de HM. Pero, hasta ahora se desconoce si estos pacientes tienen también riesgo aumentado para desarrollar HM tras administración de sustancias desencadenantes. Aunque no hay evidencia para aportar recomendaciones en estos casos, puede ser recomendable usar anestésicos no desencadenantes.

La máquina de anestesia debe ser descontaminada de anestésicos volátiles previamente a la anestesia, tal como se recomienda en las guías del grupo europeo de HM (EMHG) y de la asociación estadounidense de HM (MHAUS). Todas las partes de la máquina de anestesia que puedan haber estado en contacto con anestésicos volátiles deben cambiarse y el

circuito de gases lavado con flujo de gas fresco de 10L/min al menos 10 minutos. Pero las estaciones de anestesia nuevas pueden requerir más tiempo para purgar la máquina. El uso de un filtro en línea de cal sodada reducirá también la concentración de volátil a niveles muy bajos.

Adicionalmente, el vaporizador debe quitarse para evitar la administración accidental de inhalatorio. Además, el dantroleno en dosis adecuadas (al menos 10 mg/kg) debe estar disponible para la no deseable aparición de un episodio de HM.

La premedicación debe ser la usual (ejemplo benzodiazepinas), la administración profiláctica de dantroleno está obsoleta.

En principio puede usarse cualquier tipo de anestesia (regional y general y su combinación). Si se lleva a cabo anestesia general las sustancias desencadenantes (ver arriba) deben ser estrictamente evitadas. La anestesia intravenosa total con propofol, opioides (sufentanil, morfina, remifentanil, etc) y bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (como rocuronio, vecuronio, cis-atracurio) pueden usarse con seguridad sin complicaciones HM-específicas. En cerdos susceptibles, el xenon no desencadenó HM, pero no hay estudios en seres humanos. Para las técnicas de anestesia regional puede usarse cualquier tipo de anestésico local (tanto ésteres como amidas).

La finalización de la anestesia debe hacerse en ambiente relajado y tranquilo para prevenir situaciones de estrés para el paciente. La administración de antagonistas como neostigmina o naloxona es posible, si se precisa.

Monitorización particular o adicional

La monitorización debe seguir los estándares y comprender al menos ECG, presión arterial, pulsioximetría y medición continua de la temperatura corporal así como capnometría en pacientes ventilados.

Para poder examinar parámetros de laboratorio debe insertarse líneas venosas de grueso calibre. La monitorización invasiva de parámetros vitales debe indicarse de acuerdo con el estado físico del paciente y procedimiento quirúrgico.

Posibles complicaciones

Los pacientes están en riesgo de desarrollar HM si se administran las sustancias desencadenantes. Por tanto en pacientes con disposición conocida a HM todas las sustancias desencadenantes deben ser estrictamente evitadas.

En pacientes en los que la HM se manifiesta por primera vez pueden ocurrir todos los signos típicos. El síndrome se caracteriza por hipermetabolismo debido a paso de calcio masivo al mioplasma. Esto se manifiesta con taquicardia, hipercapnia, hipoxemia, rigidez muscular y espasmo del masetero, hipertermia, rabdomiolisis y acidosis metabólica y respiratoria.

Las alteraciones de permeabilidad inducidas por el hipermetabolismo de las células de músculo esquelético pueden causar niveles elevados de Ca^{2+} y K^{+} , que pueden conducir a arritmias cardíacas graves. Muestras de sangre pueden mostrar elevadísimas concentraciones de creatin fosfoquinasa (CK) de más de 100.000 U/l. Sin embargo, los niveles de CK empiezan a aumentar 2 – 4 horas tras el comienzo de la HM, alcanzando el máximo tras aproximadamente 24 – 36 horas. En caso de lesión severa de las células musculares, debe buscarse mioglobina en sangre y orina.

El estadio final de HM puede presentarse como edema pulmonar y coagulación intravascular diseminada. La rabdomiolisis y mioglobinuria pueden llevar a fallo renal agudo. Se ha descrito incluso trastornos neurológicos y edema cerebral. Una intervención terapéutica inadecuada o diferida puede ser letal por bradicardia o parada cardíaca.

Cuidados postoperatorios:

Tras el tratamiento con éxito de la HM puede observarse recurrencia de los síntomas en algunos pacientes. Un análisis del registro Norte Americano de HM mostró que la recrudescencia ocurría en aproximadamente 20% de los pacientes. El tiempo promedio desde la reacción inicial a la recrudescencia fue 13 horas. En el análisis multivariado el tipo muscular corporal, un incremento de temperatura y un lapso de tiempo prolongado desde la inducción al diagnóstico inicial de HM están asociados a recrudescencia.

Por tanto, los pacientes que experimentan una crisis de HM deben ser monitorizados al menos 24 horas en una unidad de cuidados intensivos o intermedios con mediciones de cada parámetro relevante (así la función cardiovascular, pulmonar y renal).

En pacientes con predisposición a HM anestesiados con anestésicos no desencadenantes y sin incidencias la duración de la monitorización postoperatoria alrededor de 1,5 horas se considera suficiente y segura. En estos casos, la duración de la monitorización en la URPA dependerá del estado físico paciente y del tipo de cirugía.

Información sobre situaciones de emergencia causadas por la enfermedad como herramienta para distinguir entre un efecto adverso del procedimiento anestésico y una manifestación de la enfermedad / Diagnóstico diferencial

Situaciones de emergencia desencadenadas por la enfermedad tras una anestesia con sustancias desencadenantes son infrecuentes. En casos raros síntomas HM-like y rabdomiolisis fueron observados en asociación con calor y ejercicio.

Anestesia ambulatoria

La anestesia ambulatoria en pacientes con HM (estado de HM) es posible, y ha sido demostrado en diversos centros de HM en las últimas décadas. Además, una encuesta mostró que estos pacientes pueden ser tratados con seguridad en una unidad de día sin reacciones de HM. Pero ha de tenerse en cuenta que esto requiere tratamiento en ámbitos apropiados incluyendo cuidados postoperatorios y disponibilidad de dantroleno.

Anestesia obstétrica

La anestesia obstétrica seguiría los mismos conceptos previos.

Referencias bibliográficas y enlaces de internet.

1. Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 632-52
2. Dexter F, Epstein RH, Wachtel RE, Rosenberg H. Estimate of the relative risk of succinylcholine for triggering malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2013; 116: 118-22.
3. Riazi S, Larach MG, Hu C, et al. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg* 2013; published online 10 July 2013, PMID: 23842196 Jul 10
4. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with stress-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology* 2001; 94: 95-100
5. Capacchione JF, Muldoon SM. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009; 109: 1065-9
6. Pessah IN, Lynch C, Gronert GA. Complex pharmacology of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1996; 84: 1275-9
7. Rosenberg H, Davis M, James D, et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 21
8. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009; 110: 89-94
9. Glahn K, Ellis Fr, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Brit J Anaesth* 2010; 105: 417-20
10. Bandom BW, Muldoon SM. *Paediatr Anaesth*. 2013 Sep;23(9):851-4.
11. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, et al. Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59: 364-73
12. Eltit JM, Ding X, Pessah IN, et al. Nonspecific sarcolemmal cation channels are critical for the pathogenesis of malignant hyperthermia. *FASEB J* 2013; 27: 991-100
13. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, et al. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009; 109: 1167-73
14. Kraeva N, Zvaritch E, Rossi AE, et al. Novel excitation-contraction uncoupled RYR1 mutations in patients with central core disease. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 120-32
15. De Hert SG, Imberger G, Carlisle J, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 684-722
16. Gurnaney H, Brown A, Litman RS. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg* 2009; 109: 1043-8
17. Wappler F. Anaesthesia for patients with history of malignant hyperthermia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 417-22
18. Murray C, Sasaki SS, Berg D. Local anesthesia and malignant hyperthermia. *Dermatol Surg* 1999; 25: 626-30
19. Froeba G, Mary T, Pazhur J, et al. Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1999; 91: 1047-52
20. Kim TW, Nemergut ME. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia susceptible patients. *Anesthesiology* 2011; 114: 205-12
21. Birgenheier H, Stoker R, Westenskow D, Orr J. Activated charcoal effectively removes inhaled anesthetics from modern anesthesia machines. *Anesth Analg* 2011; 112: 1363-70
22. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Brit J Anaesth* 2000; 85: 118-28
23. Pollock N, Langton E, Stowell K, et al. Safe duration of postoperative monitoring for malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 502-9
24. Pollock N, Langton E, MacDonnell N, et al. Malignant hyperthermia and day stay surgery. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 40-5.
25. MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, et al. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990; 343: 559-61
26. Lerman J. Perioperative management of the paediatric patient with coexisting neuromuscular disease. *Brit J Anaesth* 2011; 107 (S1): i79-i89
27. Bandom BW, Larach MG, Chen MSA, 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: 1115-23 www.orphananesthesia.eu www.orphananesthesia.eu 8

28. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology* 2007; 106: 901-6
28. Dirksen SJH, Larach MG, Rosenberg H, et al. Future directions in malignant hyperthermia and patient care. *Anesth Analg* 2011; 113: 1108-19

Fecha última de modificación: Febrero 2014

Guías preparadas por:

Autor

Frank Wappler, anesesiólogo, Hospital Cologne-Merheim, Cologne, Germany
Frank.Wappler@uni-wh.de

Peer-Revision 1

Albert Urwyler, anaesthesiologist, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
Albert.Urwyler@usb.ch

Peer-Revision 2

Henry Rosenberg, Malignant Hyperthermia Association of the USA, Sherburne, NY, USA,
henryrosenberg@yahoo.com

Translator

Carlos Errando, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.
Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Spain
errando013@gmail.com
