

11202
2ej. 80



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL "10. DE OCTUBRE"
I.S.S.S.T.E.

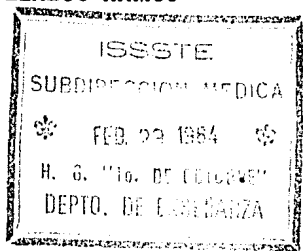
CURSO DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA

- CONCEPTOS ACTUALES DE LA HIPERTERMIA MALIGNA -

T E S I S

Que para obtener el Grado de
ANESTESIOLOGO
presenta el C.

DR. JUAN RAMON VELAZCO RAMOS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F., Febrero 1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pag.
1. Introducción.	1
2. Historia.	2
3. El Síndrome de Hipertermia Maligna.	5
4. Alteraciones a nivel del músculo esquelético.	12
5. Efectos de la Hipertermia Maligna sobre el corazón.	13
6. Sistema Nervioso Central.	14
7. Sistema Nervioso Simpático.	17
8. Neurotransmisores y Relajantes.	
8.1 Bazo.	
8.2 Sangre.	
8.3 Pulmón.	
8.4 Riñón.	
8.5 Endócrino.	
8.6 Hueso	
9. Desencadenamiento de la Hipertermia Maligna.	19
10. Genética.	23
11. Diferencias Humanas y Porcinas.	25
12. Diagnóstico.	26
13. Tratamiento.	27
14. Evaluación de la Susceptibilidad.	31
15. Anestesia para Pacientes Susceptibles.	32
16. Implicaciones Legales.	33
17. Conclusiones.	34
18. Bibliografía.	36

INTRODUCCION :

Los conocimientos sobre la inestabilidad de la temperatura del cuerpo durante la anestesia, datan de los últimos años del siglo pasado.

Durante los primeros años de nuestro siglo, fué descrito - el llamado "golpe caluroso postoperatorio", el cual se creía era debido a las condiciones ambientales incontroladas.

Tal vez, algunos de éstos pacientes hiperpiréticos sufrieron un trastorno específico, que actualmente se denomina --- hiperpirexia maligna, de la cual se dice, que és una enfermedad farmacogenética, producida por ciertos fármacos que se -- utilizan en la práctica anestésica y psiquiátrica. Llama la atención, la frecuencia con que ésta se presenta, algo así como 1:20,000 de los pacientes adultos anestesiados; y en los niños, se presenta a razón de 1:12,000 de los pacientes anestesiados.

Aunque éstas cifras nos hacen pensar, que es una entidad - clinicopatológica rara, o muy poco frecuente, no por ello debemos ignorarla, ni desconocer la forma de tratarla.

Uno de los objetivos de ésta revisión, es la actualización conceptual del tema en cuestión, haciendo hincapié - como un segundo objetivo- en el tratamiento del cual se dispone, específicamente en nuestro país, en el cual, el conocido fármaco - de elección -Dantrolena- no está aun, al alcance de la mayoría de nuestros centros hospitalarios.

Historia.

La primera descripción moderna de Hipotermia Maligna (HM) se debe a Denborough y Lovell. Estos autores citaron el caso de una familia australiana en la que se observaron varias muertes a causa de la anestesia con éter dietílico durante la cual se registraron altas temperaturas. En consecuencia, llamaron la atención sobre el carácter hereditario de la hiperpirexia maligna, y desde entonces sus hallazgos han sido confirmados por otros investigadores (25).

El interés de la HM en Norteamérica comenzó con Locher, en Wausan Wisconsin, y con Britt, Kalow y Gordon en Toronto. Entre 1955 y 1958, Locher llegó a profundizar en el cuidado anestésico de una familia, en la cual, 30 miembros habían fallecido bajo anestesia general. A la evaluación de susceptibilidad, le fue agregado el reconocimiento de niveles normales de CPK, por Issacs y Barlow, y la identificación de un umbral bajo del músculo esquelético para las contracciones.

Más tarde, Ludvingsen describió una degeneración muscular en cerdos (1953), y subsecuentemente demostró su relación genética. La entidad llegó a ser importante para los criadores de ganado porcino. La incidencia de animales susceptibles se incrementó debido a los patrones de crianza, diseñados para producir cerdos de rápido desarrollo, a base de una buena y eficiente comida, dando como resultado, animales de gran musculatura. Esta incidencia incrementada, lleva el término del "síndrome de stress porcino" (PSS). (15). Cualquiera tensión a la cual los cerdos fueran sometidos, por ejemplo: separación; embarcamiento; destete; peleas; coitos; etc., con

ducían a un incremento del metabolismo, acidosis, rigidez muscular, hipertermia y muerte.

En 1966, Hull reportó HM inducida por halotano y succinilcolina en ganado porcino susceptible al stress. Las descripciones de los procesos bioquímicos en el PSS dejaron una pequeña duda, de que la HM en ganado porcino fuera una manifestación anestésica de una susceptibilidad generalizada hacia el stress. Los modelos porcinos de la HM, han proporcionado - el ejemplo idóneo para la investigación de la fisiopatología e identificación de individuos susceptibles. Las investigaciones en animales modelo, han ayudado a descubrir el mayor defecto metabólico, el cual se localiza en el músculo esquelético. Ellas conducen a la aplicación de pruebas terapéuticas tempranas a base de procaina y dantrolene, así como a la identificación de varios agentes desencadenantes (14) (13).

Ya se conocía el papel, que en la HM porcino jugaban el stress y sus respuestas somáticas asociadas en ausencia de anestesia. El involucramiento directo del sistema nervioso simpático en la inducción humana de la HM, fué sugerida por Wingard, en un simposium en 1974. Estos conceptos han llevado a un exámen minucioso de el papel que juega el sistema nervioso simpático en el desarrollo de la HM en general.

El Síndrome de Hipertermia Maligna.

Mientras tanto, no se puede decir que los defectos intracelulares o membranas defectuosas responsables de HM sean idénticas en cerdos y seres humanos, aunque las manifestaciones extracelulares - cambios en los signos vitales, metabolismo, balance ácido-base y temperatura - sean marcadamente similares.

Humanos y cerdos, responden a ciertos fármacos y anestésicos con un repentino incremento en el metabolismo aeróbico y anaeróbico, dando como resultado una intensa producción de calor, CO₂ y lactato. La HM puede ser desencadenada por cualquier agente volátil potente (18), pero el inicio es usualmente más abrupto, cuando la succinilcolina es usada como desencadenante, por sí sola o en conjunción con agentes volátiles. Una vez iniciada, la respuesta en cascada ocasiona un círculo vicioso y fulminante, en el cual, la temperatura del cuerpo puede incrementarse a un grado centígrado cada cinco minutos. No es común ver una temperatura mayor de 43 oC, una tensión del CO₂ mayor de 100 torr y un PH arterial menor de 7. Este síndrome es generalmente acompañado de taquicardia y otros signos de stress metabólico y circulatorio. Casi todos los cerdos y el 75% de los humanos en los cuales la hipertermia se desarrolla, muestran signos de rigidez muscular.

La HM activa, resulta en una permeabilidad muscular incrementada, potasio sérico incrementado; calcio ionizado; CPK, mioglobina y sodio sérico disminuido, y calcio sérico total incrementado, con marcado edema muscular. Un episodio de HM podría no ser fatal, y en la recuperación, los músculos pueden estar edematosos y adoloridos, y la CPK puede tomar de 10 a 15 días para retornar a sus niveles normales, elevados hasta en 100,000 unidades.

En seres humanos, éste síndrome fué identificado como HM - debido a las elevaciones abruptas de temperatura, y por el porcentaje de mortalidad del 60 al 70%, a pesar de la terapia sintomática. Recientemente, el porcentaje de mortalidad fué estimado en un 28% (2).

Los hallazgos clínicos y de laboratorio en humanos y cerdos en la HM, han llevado a la teoría de que el control en los niveles de calcio intracelular es abruptamente perdido, dando como resultado una elevación del mismo. El metabolismo aeróbico y anaeróbico incrementados, resulta de el intento de revertir éstos incrementos del calcio. La acidosis respiratoria y metabólica son consecuencias del incremento en el metabolismo, como lo son los cambios en la permeabilidad celular, con los movimientos asociados de líquidos, iones, CFK y mioglobina. La evidencia sugiere que la hipertermia maligna incluye defectos enzimáticos específicos que varían en diferentes especies. Estos defectos intracelulares podrían dar como resultado manifestaciones extracelulares similares, por ejemplo metabolismo y temperatura incrementadas, acidosis y respuestas de origen simpático ocasionadas por el stress. El estudio de actinmiosina aislada de cerdo sugiere que las proteínas contráctiles funcionan normalmente en animales susceptibles.(1).

Episodios ocasionales de HM humana ocurren en ausencia de fiebre significativa. Esto puede ser debido a la rápida arremetida de acidosis severa con acompañamiento agudo de falla circulatoria, o a la pérdida de calor mayor del producido. Lo anterior podría estar asociado a profunda susceptibilidad y al uso de un potente desencadenante, y lo último podría ser más comunmente esperado en niños, con o sin temperatura incrementada y acidosis; allí debe existir evidencia del metabolismo aeróbico o anaeróbico incrementado, para sostener el diagnóstico de HM. La temperatura aumentada es usualmente benigna, no necesariamente produce acidosis, y por ejemplo puede ser observada en pacientes con osteogénesis imperfecta, con o sin anestesia.(19).

Siempre en pacientes normales, la liberación de CPK y mioglobina a partir de las células musculares resultan de el uso de succinilcolina. Esto es exagerado en presencia del halotano, y atenuado por la d-tubocurarina. La pérdida de CPK y mioglobina puede estar acentuada en algunos individuos sujetos a anestesia, a otros medicamentos, o en situaciones estresantes.

Mientras que en anestesia, es raro el producir un estado incontrolado tal, otras condiciones que predisponen o se asemejan a esta pérdida de control, incluyen: porfiria; tormenta tiroidea precipitada por cirugía y anestesia; estado catatónico producido por ketamina; y la hiperkalemia que sigue a la administración de succinilcolina.

Alteraciones a nivel del músculo esquelético.

La mayor parte de la gente afectada de HM, y sus familias, aparentan normalidad llevando una vida activa, siendo su miopatía detectable sólo por exámenes específicos; sin embargo, algunos tienen obvias anomalías músculo-esqueléticas --- (8). Se ha sugerido que algunos desórdenes musculares, tales como distrofia muscular, miotonía y enfermedad del núcleo central, pueden resultar en susceptibilidad a la HM, pero existe evidencia insuficiente para confirmar su asociación directa con hipertermia maligna.

Los valores de CPK muscular, cuando se determinen en un momento dado, sin trauma reciente, generalmente reflejan la estabilidad de la membrana muscular, y se encuentran elevadas - en alrededor del 70% de la gente afectada, y también en la mayoría de los cerdos (3). También se han realizado determinaciones de pirofosfato, en prueba para una miopatía, pero los datos son insuficientes para confirmar su superioridad sobre la CPK.

Los niveles de pirofosfato pueden elevarse con el hipermetabolismo o producción incrementada de adenosinmonofosfato cíclico (AMP), pero este razonamiento no justifica su elevación restante.

La examinación histológica de humano y cerdo, tampoco descubre susceptibilidades musculares ni anomalía o cambios patológicos inespecíficos que son tan variables que uno no puede determinar tampoco, si son primarios o adquiridos. El hecho de que no son vistos en niños menores de 5 años, o en cerdos jóvenes, sugieren que los cambios morfológicos varios son adquiridos. Los cambios histológicos incluyen al núcleo, miofibrillas, y menos frecuente, fibras blancas, con marcada variación en el calibre de las mismas, necrosis y regeneración, ruptura mitocondrial y cuerpos de inclusión. Las respuestas de contractura muscular, determinada por estudios biopsia de especímenes de fragmentos musculares, fibras musculares intactas de tendón a tendón, confirman la presencia de respuestas anormales en el músculo esquelético de humanos o cerdos. La cantidad de tensión desarrollada por los especímenes fragmentados, es mucho menor que la desarrollada por la fibra intacta, pero ésta última es raramente obtenida de seres humanos, y las respuestas de las dos son cualitativamente similares para cerdos y humanos. Sin embargo, las respuestas pueden variar debido a diferentes envolturas de varios músculos en el mismo cerdo. (16).

La exposición a halotano, potasio y succinilcolina, demuestran una sensibilidad incrementada o disminuida al umbral en músculos susceptibles. Estas pruebas han sido estandarizadas relativamente, obteniéndose diferencias en los resultados de varios laboratorios a través del mundo. Britt y su grupo, sugiere que ésta variabilidad está asociada a graduaciones de la HM.

Ellos relacionan éstas variaciones a un espectro genético de susceptibilidad (4). El umbral más bajo a las contracciones inducidas con potasio en músculo susceptible, sugiere un umbral mecánico más bajo como una parte del orden de HM. Los resultados con succinilcolina son confusos, así como con la combinación succinilcolina-cafeína.

Kalow y Britt diferencian a la HM en dos tipos: Rígida, y no Rígida, basada en gruesas observaciones del tono muscular esquelético durante la HM en seres humanos, y apoyado mediante diferentes respuestas de contractura. Ellos correlacionan esta distinción, mediante contracturas inducidas con cafeína y cafeína-halotano, obteniendo respuestas umbrales que son -- significativamente menores en la rígida, o mayores en la no rígida. Clínicamente, los casos no rígidos, diferentes de los rígidos, manifiestan, por ejemplo, ausencia de taquipnea, taquicardia, arritmias, cianosis y acidosis. Kalow y Britt basan su desplegado y complicado análisis genético, en parte, sobre las variaciones en las respuestas de contracción. Más bien -- que evocar diferencias genéticas, se cree que toda la HM es -- potencialmente rígida, pero que existen factores modificantes y, que la tensión muscular está íntimamente relacionada a los niveles de calcio intracelular; energía acumulada; respuestas determinadas genéticamente de sistemas enzimáticos específicos o membranas; potencia y duración del agente desencadenante; modificaciones mediante tratamiento, y probablemente otros factores del medio ambiente aún no identificados. El metabolismo puede estar grandemente incrementado debido a niveles de calcio libre intracelular ionizado, que son insuficientes para activar mecanismos de contracción hasta el punto de poder observar rigidez.

Medidas de depleción de ATP, como una prueba conjunta de susceptibilidad, fueron introducidas por Harrison, basándose en la premisa de que el mayor metabolismo muscular en la HM, desencadenado por el halotano, resulta en una gran reducción de energía acumulada en comparación con el músculo normal expuesto al halotano. Algunos laboratorios han encontrado, que determinación en la depleción de ATP constituye una prueba válida para diferenciar personas o cerdos normales, de aquellos susceptibles a HM, (14).

Puede existir variación considerable en valores individuales, haciendo la interpretación difícil, debido al encorramiento de valores entre individuos normales y susceptibles. Además, dichos valores probablemente fluctúan más debido al manejo experimental, que debido a variabilidad biológica.

Las respuestas metabólicas del músculo esquelético susceptible, son también mayores que aquellas de músculo normal, en ambas preparaciones (in vivo e in vitro). Todos estos estudios, son, necesariamente hechos en cerdos, y las respuestas de susceptibilidad son equivalentes en diferentes preparaciones.

Los cambios detectables más tempranos en la HM, en la circulación venosa del músculo esquelético, incluyen: disminución en el PH o PO_2 , o incrementos en la PCO_2 , lactato, potasio o temperatura. Estos cambios en el metabolismo muscular y en el balance ácido-base, provocan efectos sobre la circulación sistémica, debido a que el músculo esquelético comprende el alrededor del 40% del peso corporal. La examinación cuidadosa de el tiempo en que cursen éstos cambios, ha mostrado que, el incremento en el lactato ocurre antes de existir obvios signos de hipoxia tisular, así evidenciados por la disminución de PO_2 venoso. Esto supone incrementos no hipóxicos en el

lactato, indicando grandes demandas de energía, mediante consumo de ATP que tiende a alterar el balance entre NAD y NADH, dando como resultado, incremento de la producción de lactato.

El aumento en el metabolismo aeróbico y anaeróbico, se ha demostrado que ocurre previo al aumento en la temperatura, - frecuencia cardíaca y circulación de catecolaminas.

Cuando el incremento en el metabolismo es detenido (mediante tratamiento específico), el lactato sanguíneo retorna lentamente a lo normal, en alrededor de un periodo de 30 minutos. La acidosis metabólica durante la HM porcina, es principalmente debida a la producción de lactato. Esto se ha corroborado también, en el caso del humano. (1).

Las fuentes de calor durante la HM activa, incluye el metabolismo aeróbico, glicólisis, hidrólisis de gran energía, fosfatos involucrados en el transporte iónico y en la contracción, relajación y neutralización de hidrogeniones. La producción de calor en la HM porcina, se debe, inicialmente al aumento del metabolismo aeróbico, y más tarde, disminución del mismo por producción de lactato.

Examinando la mitocondria aislada de músculo esquelético, los investigadores han encontrado varias diferencias en la función mitocondrial, en gente o cerdos susceptibles, comparados con individuos normales. Algunas de éstas diferencias pueden ser debidas a técnica de estudio en cerdos o en sujetos humanos; temperatura de 25 a 37 °C; cuantificación de calcio liberado en la ausencia de oxígeno; medición de la concentración de halotano en medio líquido, etc.

En sujetos humanos, Britt no encontró diferencia entre mitocondria normal y mitocondria en HM, en consideración a la función respiratoria. En contraste, el mismo Britt reportó función respiratoria incrementada en la mitocondria de cerdos con HM, y capacidad disminuida para la captación de cal

cio.

Denborough y su grupo, no encontraron diferencia en la función respiratoria mitocondrial entre cerdos normales y cerdos susceptibles. Algunos investigadores han visto efectos depresivos del halotano sobre NAD, dependiente de la función respiratoria sin evidencia de liberación de calcio por halotano. Cheah y Cheah reportaron que el halotano acentuó la expulsión de calcio de la mitocondria en HM bajo condiciones anaeróbicas. Esto, probablemente no está relacionado a la iniciación de HM, pero podría ser un factor en el desarrollo de éste síndrome.

Estas funciones mitocondriales disminuidas, no explican los desórdenes funcionales y metabólicos observados en la HM pero, ellas son congruentes con la proposición acerca de que la HM es una miopatía. La reducción en la respiración mitocondrial es un hallazgo de distrofia muscular y de distrofia experimental. Las alteraciones mitocondriales son probablemente manifestaciones no específicas en el proceso de la enfermedad. (14).

La respuesta aeróbica disminuida en HM, en presencia de marcadas demandas de energía, no se explican por las deficiencias mitocondriales. Diferencias en los tipos musculares, igualmente no explican esta deficiencia aeróbica. El músculo blanco, y el rojo, difieren en cuanto a estructura capilar y capacidad aeróbica. El músculo blanco es más dependiente de la glicólisis por sus demandas de energía elevadas, y por consiguiente tiene una mayor distribución en cuanto a su red capilar.

La evaluación de la función del retículo sarcoplásmico (RS), se complica por el empleo de diversas técnicas que examinan el mismo proceso fisiológico cuyo mecanismo aún es desconocido, y el cual involucra liberación y reaccumulación de -

calcio tan rápidamente como para dificultar su medición exacta.

Como lo ocurrido con los datos mitocondriales, se han reportado resultados variables para las funciones del RS. En la mayoría de los estudios, las funciones de transporte de calcio por el RS, parecen estar disminuidas tanto en sujetos humanos o porcinos susceptibles, pero como con la mitocondria, las diferencias con respecto a la normalidad son muy grandes.

La acumulación de calcio y su liberación están disminuidas en alrededor de un tercio en cerdos susceptibles comparados con cerdos normales, y el halotano estimula la acumulación de calcio tanto en RS aislado normales y susceptibles, en concentraciones de alrededor de 0.5 a 1 por ciento. En forma progresiva, el halotano deprime la acumulación en ambos tipos de RS al aumentar la concentración por arriba de niveles clínicos. Estos hallazgos en cuanto a los organelos intracelulares son congruentes con el diagnóstico de una miopatia. La acción específica del dantrolene en la prevención o reversión de HM sugiere que la lesión en HM, es en parte localizada entre la conexión de túbulos transversos y el RS, la cisterna terminal del RS, o en ambos.

El examen de la función de las membranas de la célula muscular porcina, muestra también diferencias entre el músculo normal y el susceptible. El halotano actúa más allá de la unión neuromuscular; produce contracturas por mecanismos que aparentemente involucran el equilibrio de calcio en la membrana superficial. Produce una despolarización, de 5-10 mV, en el músculo esquelético susceptible, pero no en el músculo normal, y esta despolarización es vuelta al potencial de reposo por el dantrolene, (6).

En la mayoría de las evaluaciones de HM o del metabolismo -

mo de las respuestas de stress, el músculo constituye una "caja negra", sin que en ocasiones se pueda concluir específicamente en donde están localizados los desórdenes enzimáticos.

Estos pueden involucrar bombas de calcio, o mecanismos por adenilciclase y AMPc. Numerosas investigaciones han evaluado mecanismos metabólicos anormales; en una familia con historia de dos muertes debidas a HM, Schmitt y colaboradores demostraron deficiencia de adenilatocinasa dentro de biopsias de músculo esquelético, pero no dentro de eritrocitos de 2 de 4 familiares cercanos. La adenilatocinasa cataliza reversiblemente la reacción $2 \text{ADP} \rightleftharpoons \text{ATP} + \text{AMP}$. Si su acción es adecuada, el metabolismo muscular aumentado resultaría en niveles tisulares elevados de AMP; si es inadecuado, en niveles elevados de ADP. Ya que los mecanismos fisiopatológicos intracelulares en seres humanos y cerdos susceptibles, pueden diferir, los únicos datos que explican la función de la adenilatocinasa, aunque indirectamente, son porcinos. Ni el nivel de ADP, ni el de AMP se elevaron durante la HM, manteniéndose la pregunta sin respuesta.

Todas las respuestas mencionadas anteriormente acerca del músculo esquelético, a la vez que son determinadamente mayores en cerdos susceptibles que en normales, probablemente represente una exageración en la respuesta normal, y no una respuesta diferente, (2).

Efectos de la HM sobre Corazón .

La función del miocardio se altera durante la hipertermia maligna humana y porcina; como evidencia está, la aparición temprana de taquicardia y disrritmias, posteriormente hipotensión, declinación del gasto y eventuales paros cardiacos. Las anomalías fisiológicas del miocardio durante HM porcina

incluyen: un aumento de 5 veces el consumo de oxígeno por el miocardio, y, una disminución de 8 veces en la eficiencia miocárdica. Se han encontrado anomalías específicas en el miocardio de 3 personas que fallecieron durante hipertermia maligna. Las historias de los casos están incompletas con respecto a las drogas empleadas en la terapéutica, pero todos murieron aparentemente durante hipertermia, acidosis, shock e hipercalemia. Los hallazgos histológicos del miocardio de otras personas, no sobrevivientes, se han reportado como normales (10).

Ya que el corazón podría ser involucrado primariamente en la HM, por sus semejanzas al músculo esquelético, se pueden esperar alteraciones en las funciones cardíacas durante HM, mediante activación del sistema nervioso simpático, y mediante el incremento asociado de catecolaminas circulantes. Pueden ocurrir anomalías o disfunciones cardíacas durante periodos de stress emocional, o secundarios a hormonas simpáticas, pero es difícil diferenciar cambios primarios en la función miocárdica humana de aquellos que pudieron haber ocurrido secundariamente a estimulación adrenérgica no diagnosticada e inducida por stress. La estimulación asociada puede alterar la función cardíaca en más de una forma, por ejemplo, una disritmia aguda, cardiomiopatías inespecíficas o vasoespasmo coronario en los episodios no diagnosticados ocurridos en forma intermitente y repetida en seres humanos alertas.

Sistema Nervioso Central.

La participación del S.N.C. durante HM fulminante en humanos, parece ser secundaria al aumento de temperatura, acidosis hipercalemia e hipoxia. El cuadro clínico semeja al edema cerebral agudo con coma, arreflexia, falta de respuesta y dilata

ción fija de las pupilas. Hay una recuperación variable, la cual parece estar relacionada al diagnóstico temprano y a la severidad del episodio de HM. Exámenes histológicos del músculo humano han mostrado signos de atrofia neurogénica en axones intramusculares con fibras en degeneración y regeneración; otras anomalías neurológicas se sugieren por agrupamiento de fibras.

Kerr, Wingard y Gatz sugirieron que el sistema nervioso participa en la HM porcina, ya que la anestesia epidural en cerdos susceptibles, previó la rigidez muscular inducida por halotano en miembros anestesiados, pero no lo hizo en los miembros no anestesiados (16).

La participación del cerebro en la HM es improbable, ya que por medio de mediciones in vivo del consumo de oxígeno en cerebro porcino, y producción de lactato, no mostraron aumento durante la HM de todo el cuerpo. Otra evidencia en contra del inicio neural de la HM, la da la falta de rigidez en un miembro aislado por un torniquete durante episodios de HM de todo el cuerpo.

Sistema Nervioso Simpático.

Existe controversia en si las respuestas simpáticas son anormales en la HM, o si ellas ayudan a iniciar la HM. El sistema nervioso simpático se encuentra íntimamente involucrado con la HM, como lo demuestra lo siguiente: 1) La HM se desarrolla en cerdos susceptibles a stress; 2) Las reacciones de "pelea, espanto y huida" pueden iniciar un episodio en el cerdo, en ausencia del disparo mediante agentes anestésicos, y 3) Signos típicos de estimulación se observan durante la HM activa humana y porcina.

La epinefrina circulante, al igual que la norepinefrina, se elevan marcadamente durante la HM, desde niveles de control menores de 1 ng/ml, hasta niveles tan altos como 30 ng por ml; sin embargo, éstos niveles se incrementan siguiendo los cambios metabólicos y del equilibrio ácido-base, y sus elevaciones no son esenciales para el desarrollo de HM inducida por halotano.

Bajo ciertas circunstancias, los agonistas simpáticos desencadenan lo que parecen ser episodios legítimos de HM en cerdos susceptibles. Agonistas alfa desencadenan más efectivamente que los agonistas beta; y en el caso de un agonista alfa como la fenilefrina, que demostró que inicia HM, también ofrece una pista de cómo el mecanismo parece ser secundario.

Estudios iniciales de los laboratorios Bristol, han mostrado que el inicio de HM por succinilcolina resultó de un incremento en la producción de lactato, previo al incremento de la temperatura. En el estudio que involucra la fenilefrina, el aumento en la temperatura muscular fué previo al incremento de lactato. Esto sugiere fuertemente que el mecanismo fué debido a vasoconstricción muscular o cutánea, resultando en isquemia o en disminución de las pérdidas de calor. De éste modo, la hipoxia o la temperatura aumentada, pudieron producir la respuesta de HM en músculo susceptible. Otros autores también argumentan que para la activación simpática de HM, interviene la vasoconstricción por norepinefrina. El mecanismo de ser físico, es decir, cambios en los diámetros de vasos sanguíneos y su perfusión, con efectos secundarios en el suministro muscular de oxígeno y pérdida de calor. Esto es sostenido por el reconocimiento de la acción desencadenante de la hipoxia o de los incrementos de temperatura per se.

El empleo de drogas antagonistas simpáticas, han sugerido protección o mejora durante periodos de HM, al disminuir la temperatura y modificar los cambios ácido-base. Sin embargo, ésto ha sido demostrado fallidamente por todos los estudios; en aquellos que se efectuaron, fueron necesarias dosis elevadas de antagonistas alfa y/o adrenalectomía. Esta mejoría ha sido en alguna forma interpretada como un efecto HM "inducido simpáticamente". Sin embargo, los antagonistas alfa pueden incrementar la pérdida de calor, y pueden potencialmente incrementar la perfusión muscular al eliminar la vasoconstricción inducida por agonistas alfa, y de éste modo minimizar la hipoxia isquémica. Los antagonistas beta han atenuado las respuestas metabólicas y de temperatura, pero son insuficientes para mejorar la sobrevida. En grandes dosis, bloquean completamente la estimulación del metabolismo miocárdico observado durante la HM porcina. Sin embargo, los mecanismos de éstas relaciones parecen emparentarse con acciones ya conocidas del propanolol al bloquear la estimulación beta en el miocardio, y la beta inducción de vasodilatación, o la estimulación de la glicólisis en el músculo esquelético. Efectos en el flujo sanguíneo muscular durante HM, son indirectamente respaldados por la observación de la disminución de la resistencia vascular durante la aplicación de isoproterenol en músculo esquelético perfundido aisladamente, (10).

Evidencias en contra de la iniciación simpática de la HM porcina durante la anestesia se producen por medio de un estudio en el cual se emplea un bloqueo espinal total. La denervación simpática acompañante no afectó el inicio, desarrollo o las características de una HM inducida por halotano, al bloquear completamente los aumentos de epinefrina y nor-epinefrina circulantes, (16).

Neurotransmisores y Relajantes.

El carbacol, un equivalente de laboratorio y más duradero que la acetilcolina, posee efectos similares a los del halotano y a los de la temperatura elevada per se en el músculo esquelético porcino perfundido aisladamente; incrementa aproximadamente en tres veces el consumo de oxígeno y estimula la producción de lactato. La succinilcolina está estructuralmente relacionada a la acetilcolina y también posee efectos similares. Relajantes no despolarizantes como la d-tubocurarina y el pancuronio bloquearon los efectos de la succinilcolina o el carbacol, para desarrollar HM, pero no bloquearon los efectos desencadenantes del halotano. Se ha sugerido al pancuronio como un desencadenante en la HM porcina, pero el consiguiente uso de halotano en ese sentido, hace su interpretación un tanto improbable.

Bazo.

La estimulación del metabolismo esplácnico o del hepático no se observó como consecuencia a la exposición de desencadenantes de HM; el flujo sanguíneo esplácnico y el metabolismo disminuyeron al progresar la HM de todo el cuerpo. Sin embargo, se encontraron funciones disminuidas del tejido hepático en individuos susceptibles comparados con normales y siempre y cuando el cerdo se encontrara bajo stress o no, previamente a su muerte. Los hallazgos en el estudio anterior no admiten las respuestas de stress y el decremento en el flujo sanguíneo esplácnico como causas de función disminuida. Aun se desconoce la relación entre las diferencias estructurales en las mitocondrias de hígados de cerdos susceptibles, y de los normales.

Sangre.

Se sugiere la presencia de membranas anormales en las células sanguíneas tanto de humanos como de cerdos, al presentarse en ellas variaciones en la permeabilidad y en la fragilidad. Normalmente, la cantidad de ATP en una plaqueta se agota durante la liberación de ADP al ocurrir la agregación (23). Los datos iniciales sugieren que el halotano puede incrementar el agotamiento de ATP en plaquetas de individuos susceptibles, pero no en aquellas de gente normal, efecto similar a lo que ocurre con el ATP en el músculo esquelético.

Pulmón.

Los cambios pulmonares que se incluyen son: taquipnea, -- hiperventilación, anomalías V/Q, aumento en la PCO_2 arterial, disminución de la PO_2 arterial y, finalmente, edema pulmonar. El aumento de la $PaCO_2$ se debe en menor grado a la insuficiencia pulmonar que a la producción aumentada de CO_2 .

Riñón.

La función renal durante HM activa, se ha evaluado sólo indirectamente; la oliguria y la anuria parecen ser secundarias al shock, isquemia, insuficiencia cardíaca, mioglobinemia y mioglobinuria.

Endócrino.

Datos que sugieren alteraciones en las respuestas de membranas humanas y que pueden afectar transitoriamente el calcio, se observan en reportes de pacientes que mostraron un -- gran incremento en las concentraciones plasmáticas de insulina, posterior a una carga de glucosa comparándolo con indivi-

duos normales y con el diabético HM susceptible, el cual es más difícil de controlar. Cuando la hiperglicemia ocurre durante la HM activa, debido en parte a efectos de las catecolaminas, los niveles de insulina se mantienen bajos o ligeramente aumentados; esto puede ser secundario al incremento asociado de catecolaminas. La función tiroidea en animales susceptibles se ha reportado tanto aumentada como disminuida, en uno de éstos estudios se reportó que la administración prevenida de triyodotironina incrementó la supervivencia durante las respuestas de stress. En éstos animales, la HM se desencadenó solamente con succinilcolina, no participaron animales de control, y la triyodotironina presentó un margen bajo de seguridad; las aplicaciones terapéuticas parecen impracticables. La actividad de las catecolaminas puede también disminuir la función tiroidea, (15).

Hueso.

El contenido de calcio en el hueso, analizado por activación de neutrones, es bajo en algunos, pero no en todos los pacientes susceptibles.

Desencadenamiento de la HM.

El mecanismo de desencadenamiento en los seres humanos es difícil de examinar; en el hombre, no se ha probado el desencadenamiento en ausencia de agentes anestésicos, pero se considera lo siguiente :

- 1) Los familiares susceptibles pueden poseer una gran incidencia de muertes rápidas, sin explicación.
- 2) Los individuos susceptibles pueden desarrollar cardiomiopatías inespecíficas relacionadas tanto a episodios irrecientemente al despertar, o a anomalías miocárdicas pri

marías en HM.

3) Basado en respuesta de contracturas, un paciente susceptible ha presentado al despertar, periodos febriles (40.6°C) por 10 a 15 años; estos años se relacionan a fatiga o a trastornos emocionales, y responden con terapia con control leve, pero no con aspirina, enfriamiento de la superficie u otros tratamientos sintomáticos.

En ausencia de drogas anestésicas, el mecanismo de desconexión en cerdos, es hipotéticamente desarrollado a partir de datos de laboratorio. La progresión de la HM resulta de una respuesta hipermetabólica a los neurotransmisores en asociación con respuestas normales o sin cambio a la estimulación simpática. Ocorre actividad muscular durante el ejercicio, excitación y estimulación simpática. Esta actividad muscular contráctil, resultante de los efectos de la acetilcolina en la placa terminal, aparentemente produce elevación de los niveles de iones calcio intracelulares, última razón por la cual se desconoce, pero la cual está relacionada a respuestas exageradas a la estimulación de éstos músculos susceptibles al compararlos con músculos normales. De éste modo, el músculo normal pasó sobre el mismo grado de activación, sin desarrollar aberraciones metabólicas, (15).

La elevación del calcio intracelular da como resultado, mayor consumo muscular de oxígeno y producción de lactato. La estimulación simpática que acompaña a la excitación, puede además, incrementar la producción de lactato. La combinación de éstos efectos metabólicos resulta en acidosis metabólica y respiratoria, incremento de la temperatura que emana del músculo, y respuestas secundarias a stress adrenérgico.

La estimulación simpática alfa, produce vasoconstricción, resultando disminución de la pérdida de calor, y posiblemente limita la perfusión muscular. El incremento de la temperatura, o una pequeña isquemia, resultado de un flujo inadecuado sanguíneo ante el incremento del metabolismo, puede exacerbar los cambios metabólicos y la acidosis combinada. Esto puede caer dentro de un círculo vicioso de metabolismo fulminante, acidosis, y altas temperaturas en asociación con desgaste metabólico, insuficiencia de las membranas celulares, subsecuentes pérdidas del control del calcio y colapso cardiovascular.

Ya que los seres humanos poseen respuestas similares, se podría esperar que controlaran sus emociones y actividades más efectivamente que un cerdo, y los episodios relacionados al desencadenamiento podrían ser menores.

El desencadenamiento anestésico de HM, primero con drogas despolarizantes como la succinilcolina o el decametonio, sería por medio de efectos similares tanto para humanos como para los cerdos, pero más prolongados que aquellos producidos por acetilcolina. En segundo lugar, el desencadenamiento con halotano, sería debido a una acción más allá de la placa terminal. Datos actuales sugieren que los agentes volátiles no desencadenan HM en retículo sarcoplásmico intacto.

El óxido nitroso y la d-tubocurarina se han incriminado separadamente como desencadenantes menores en HM humana. Actualmente, solo algunos creen que el óxido nitroso sea un desencadenante real de HM, ya que se ha empleado repetidamente en pacientes susceptibles a HM, como anestésico base, (13).

Los episodios de hipertermia, se han atribuido a halotano residual dentro de los conductos respiratorios, a ligeras anestesias con múltiples reflejos de estimulación del músculo

lo esquelético, o a la creencia de que el óxido nítrico puede ser un desencadenante leve, y fácilmente anulado por barbituratos o por depresores opiáceos. La d-tubocurarina y la metocurina probablemente no son desencadenantes de HM, basándose en respuestas farmacológicas ya conocidas, a menos que sea un efecto colateral no relacionado a su acción como relajantes no despolarizantes. A la d-tubocurarina se le ha asociado con una gran producción de lactato en cerdos susceptibles y expuestos a stress ambiental, pero éste no es un mecanismo desencadenante en cerdos susceptibles. Su efecto en estos dos casos, se pueden atribuir al empleo de otro desencadenante (óxido nítrico o clorpromazina) o, a ligeras anestias.

En la actualidad, el pancuronio es el único relajante no despolarizante con suficiente manejo en pacientes susceptibles, como para confirmar su seguridad, (25).

Otra cosa que, muy aparte de las drogas o agentes volátiles, o la succinilcolina, y que han producido respuestas humanas con gran similitud de hipertermia maligna, se incluye a la vitamina E, ketamina, fenciclidina, infección viral, linfomas y algunos tranquilizantes, antidepresores tricíclicos e inhibidores de la MAO. La ketamina y la fenciclidina están relacionadas estructuralmente y pueden incrementar la temperatura de personas sanas. La ketamina en algunas ocasiones, pero no siempre, aumenta la temperatura de individuos HM susceptibles, pero las dificultades entre diferenciar una fiebre benigna de una HM, imposibilita su empleo generalizado. A grandes dosis, los inhibidores de la MAO pueden producir hiperexcitabilidad y actividad motora exagerada y empleándolos con diazepam, han producido paro cardíaco. Cuando es probable que éstos efectos ocurran tanto en gente normal como en susceptible, el peligro es mayor en el último tipo, (13).

Genética.

Inicialmente los factores genéticos parecen ser autosómicos dominantes con penetrancia baja; la progenie se afecta en menor grado de lo que predicen los patrones dominantes, y poseen expresión variable; diferente susceptibilidad entre familias, con ligeras variaciones dentro de una sola familia.

Se ha propuesto recientemente que la susceptibilidad humana heredada a HM, es por más de un gen o por más de un alelo, y que el patrón hereditario puede de ésta manera, ordenarse como recesivo o dominante, con graduales variaciones entre ambos, (7).

Ultimamente, Kalow y Britt correlacionaron la severidad clínica de la HM, con un rango de respuestas por contractura; la presencia de contracturas inducidas por halotano como dato de mayor susceptibilidad, junto con un cuadro clínico severo; las contracturas inducidas por cafeína como severidad media; y las contracturas inducidas por halotano-cafeína como de menor susceptibilidad. De lo anterior, mostraron una clasificación hereditaria, inclinándose a no tomar en cuenta otros factores modificantes de los episodios de HM.

No existe en la actualidad, suficientes datos clínicos de la participación genética por la falta de control sobre las drogas o sobre los factores ambientales modificantes en la HM clínica. Las teorías de Kalow y Britt no son muy claras por la variación en cuanto a las respuestas contráctiles en sujetos normales. Sin embargo, a pesar de éstas contradicciones, la unión de todos sus datos sugieren la participación genética, y al parecer existen factores hereditarios multifactoriales con susceptibilidad variable, (2).

Ellis y Harriman, después de exámenes extensos de hallazgos histológicos del músculo, y las respuestas de contracción

por halotano, proporcionaron dos indicadores independientes - de susceptibilidad; la presencia histológica de miopatía, y - la demostración de contracturas inducidas por halotano in vi tro (7). No obstante, los hallazgos patológicos variaron aún entre hermanos, y no se observó algún patrón diagnóstico. Además, como los cambios estructurales pueden aparecer posteriormente, es inadecuado emplear cambios histológicos para interpretaciones genéticas. Aún con uno o ambos de éstos cambios que estuvieran presentes en individuos susceptibles, éstos investigadores consideraron a la HM como un padecimiento genético multifactorial. Con herencia multifactorial, la progeñe tiende a ser un promedio de los familiares, y puede haber periodos de susceptibilidad entre miembros de una familia dada y, sin embargo algunas familias pueden esperar patrones de - minantes hereditarios.

Los factores hereditarios en la HM porcina, originalmente aparecieron como autosómicos dominantes. Muchos investigadores confiaron en el exámen con halotano para identificar animales susceptibles. Este método sólo identifica aquellos cerdos que son los más susceptibles, y a los de menor grado de susceptibilidad, se les realiza exámenes adicionales en biopsias de músculo, empleando la depleción de ATP, o estudios de contractilidad. Los grupos sanguíneos y ciertas características de producción, llegan a asociarse, cuando los cerdos son criados por uniones de consanguinidad. Aceptando lo anterior observamos que, también representa herencia multifactorial y puede existir unión recombinada de éstos factores específicos que conducen a susceptibilidad a la HM en la progeñe de familiares aparentemente normales pero heterocigotos.

La despolarización de la membrana muscular y la disminución en el umbral mecánico, son factores participantes en la

HM humana, lo que parece ocurrir también en el cerdo; posteriormente, los fármacos y los factores ambientales pueden alterar éstas características y puede haber casos en los cuales la susceptibilidad podría ser adquirida. Con éste "estado adquirido" de susceptibilidad, la exposición a desencadenantes podría resultar en HM.

Diferencias humanas y porcinas.

La HM humana y la porcina, poseen numerosas diferencias:

- 1) Se encuentran anomalías histológicas en la gente, pero en menor grado en cerdos.
- 2) La HM en cerdos puede desarrollarse en ausencia de drogas anestésicas, pero esto es raro que ocurra en el hombre ;
- 3) En el cerdo, el calcio sérico total se incrementa, mientras que en el hombre, lo más frecuente es que disminuya.

La primera de éstas diferencias se explica de la siguiente manera: las anomalías histológicas pueden ser adquiridas o secundarias, y pueden desarrollarse sólo con el tiempo. Sobre la segunda diferencia, es más difícil de explicar, ya que la gente generalmente puede manejar sus respuestas emocionales como para evitar agitación prolongada o extrema, o excitarse, una vez que se produce el trastorno provocado por descargas simpáticas que ocurren durante la HM. La tercera diferencia, se debe probablemente a terapia intravenosa abundante de calcio libre en pacientes humanos, y en los cerdos por la falta de terapia.

En el cerdo, el calcio ionizado aumenta durante la HM. Ya que las dos especies tienden a poseer deficiencias miopáticas similares en mitocondrias, y retículo sarcoplásmico, las funciones intracelulares en tejidos intactos, podrían variar considerablemente sin ser necesario alterar las manifestacio

nes extracelulares.

Diagnóstico.

Durante la anestesia, la sospecha de HM se inicia con signos que incluyen rigidez o la succinilcolina, que son especiales en estos pacientes. En sujetos susceptibles, la HM puede iniciarse aún en ausencia de agentes anestésicos desencadenantes, cuando el nivel de anestesia es muy ligero y la respuesta en sus reflejos está presente. En general, no se espera que ocurra HM en pacientes bajo anestesia con barbituratos, óxido nitroso, opiáceos y pancuronio. Al emplear agentes volátiles potentes, uno debe de esperar como datos inadecuados: taquicardia, taquipnea, disritmias, manchas en la piel, cianosis, temperatura elevada, rigidez muscular, sudoración y presión sanguínea inestable. En particular, se relaciona a la rigidez dosis inadecuadas de succinilcolina, con mayor susceptibilidad a HM (1).

Si alguna de las anteriores anormalidades se presenta, no deberán buscar signos de metabolismo acelerado, acidosis e hipercalcemia. Los análisis de sangre arterial deberán mostrar acidosis metabólica si el paciente se muestra incapaz de aumentar la ventilación al aumentar su metabolismo. En este sentido, los niveles sanguíneos de oxígeno y bióxido de carbono en sangre venosa central, variarán más marcadamente que el de la sangre arterial. Los límites sugeridos para el diagnóstico son los valores menores de -5 mEq/l en cuanto al exceso de base, y una PCO_2 mayor de 60 torr sin razón aparente. (24). El aumento en el consumo de oxígeno es difícil de valorar cuando el paciente está anestesiado en determinada situación clínica. Aunque la producción de CO_2 puede valorar

se más fácilmente, se deberá confiar más en determinaciones de PCO_2 en relación a la ventilación alveolar estimada. En particular, cuando la temperatura está aumentando y hay signos de rigidez muscular y acidosis, se establecerá el diagnóstico y el tratamiento deberá de aplicarse inmediatamente.

Tratamiento.

La HM se desencadena en proporción a la susceptibilidad del sujeto y a la dosis total del agente desencadenante (concentración multiplicada por tiempo de administración). Después de una administración breve, la interrupción del agente puede ser un tratamiento adecuado. Existen casos problemáticos, como aquellos pacientes que ya conocidos como susceptibles toleran exposiciones prolongadas (en dosis adecuadas) de agentes desencadenantes. En algunos pacientes, los cambios metabólicos ácido-base, ocurren tan rápidamente, que disminuyen marcadamente el gasto cardiaco disminuyendo la perfusión tisular y los incrementos en la temperatura, resultando finalmente, con la muerte.

El Dantrolene (11), es el único agente terapéutico específico, pero debe ser administrado cuando existe todavía adecuada perfusión muscular. Es una hidantoina liposoluble, que actúa en la placa terminal, dentro de la fibra muscular y es específica para prevenir o detener la HM porcina. Unos cuantos casos reportados, han empezado a confirmar su efectividad en HM humana. Su eficacia en ambas especies, sugiere que el defecto en la HM puede estar localizado previamente en su sitio de acción. El dantrolene atanda la liberación de calcio sin afectar su acumulación, actuando en las conexiones entre los túbulos transversos y las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico o en la cisterna terminal directamente, o

en ambos a la vez. Controla las respuestas metabólicas anormales y las variaciones ácido-básicas asociadas, los flujos de iones y la estimulación simpática en forma más predecible que la terapia sintomática. No se asocia a toxicidad con dosis adecuadas.

El dantroleno, aún en altas dosis, no produce parálisis muscular, pero puede haber debilidad. Su único efecto adverso es la disfunción hepática, la cual no se ha observado con administraciones orales menores de tres semanas de duración. La dosis mínima efectiva en cerdos, es de 3.5 a 5 mg/kg i.v., con una disminución de 1 a 3 mg/kg. La dosis efectiva mínima para el humano, es probablemente de 1 a 2 mg/kg i.v., la cual puede ser repetida cada 5 o 10 minutos, hasta una dosis total de 10 mg/kg (6), (12).

La dosis para pretratamiento oral con dantrolene, en pacientes humanos es desconocida, pero es probablemente de 4 a 7 mg/kg/día, en dosis divididas, y administrada por lo menos 24 horas antes de la operación (22). Ya que el dantrolene es poco soluble, deberá tenerse disponible para su empleo rápido durante alguna emergencia dentro del área anestésica.

La procaína es teóricamente efectiva en el tratamiento de la HM, pero no es útil clínicamente. Algunos reportes han condenado y elogiado el empleo de procaína para el tratamiento de la HM humana. Dos evaluaciones controladas de la procaína y el dantrolene en cerdos, sugieren que la procaína es inefectiva en el tratamiento del síndrome clínico y que el dantrolene es altamente efectivo (21). La procaína puede ser útil en el tratamiento de las disritmias durante los episodios agudos, y es más segura que la lidocaína, particularmente con los niveles sanguíneos altos durante su administración intravenosa.

ESTA SALUD DE LOS TESTES NO DEBE

La procainamida es fármaco de elección, más útil tanto en los tipos rígido y no rígido de hipertermia. Se proponen 15 mgrs/kg en 500 mls de solución i.v., en 8 a 10 minutos y bajo control electrocardiográfico. Posteriormente iniciar una infusión de procainamida a razón de 50 mgs i.v. por hora (17).

La terapia sintomática para la HM también es importante, y deberá emplearse conjuntamente con el dantrolene, ya que la HM puede estar latente o llegar a ser fulminante a pesar del control de la temperatura y de las valoraciones del equilibrio ácido-base. La ventilación deberá incrementarse dos o tres veces, aplicando rápida e intravenosamente bicarbonato sódico (2 a 4 mEq/kg); la valoración de los gases sanguíneos y del equilibrio ácido-base guiará las terapias posteriores. El enfriamiento es necesario para disminuir la temperatura, y deberá ser agresivo, en aumentos rápidos de la temperatura, y por arriba de 40.6 °C se deberá emplear enfriamiento de superficie con el paciente envuelto en hielo, lavados gástricos y/o peritoneales (5), fluidos intravenosos fríos o una bomba de derivación con control calórico. El enfriamiento deberá suspenderse cuando la temperatura sea menor a 38.3 °C, para prevenir una imprevista hipotermia.

El gasto urinario deberá valorarse manteniendo la diuresis con una producción aproximada de 2ml/kg/hr, empleando cargas de volumen, o con diuréticos. La carga inicial de volumen incluirá de 2-8 ml/kg de solución salina, dependiendo de la respuesta del paciente. La insuficiencia renal se prevenirá al mantener adecuadamente el gasto urinario. Puede ser necesario, como terapia adicional, la diuresis forzada, con manitol o furosemide. El manitol puede ser peligrosos si el gasto renal es bajo, ya que sus niveles elevados en sangre, -

pueden asociarse a paso a través de la barrera hematoencefálica, particularmente se asocia a coma, o a permeabilidad de la membrana.

Los esteroides se han recomendado para el tratamiento de la HM humana y durante respuestas de contractura. No se ha confirmado su eficacia en HM porcina, y además, el empleo de esteroides se asoció a índices mayores de mortalidad en un examen retrospectivo y estadístico sobre el tratamiento de la HM humana, (25).

Britt sugiere que los glucósidos cardíacos pueden empeorar la HM, ya que se han empleado en la terapia de HM humana, sin efectos en favor, y su aplicación práctica es desconocida y a la vez pudiera ser peligrosa. La reducción deliberada de la concentración de potasio plasmático es probablemente el medio más efectivo para revertir el proceso de la HM mediante dosis efectivas de dantrolene. La administración de calcio para contrarrestar la hipercalcemia es peligrosa.

El tratamiento del edema pulmonar, cerebral y muscular no difiere del empleado cuando ocurre en asociación de otras enfermedades. Pueden presentarse secuelas neurológicas (coma o parálisis) en casos avanzados, probablemente secundarios a la inadecuada perfusión y oxigenación resultado del incremento del metabolismo, al igual que por la fiebre, la acidosis y la liberación de potasio, (17).

La coagulopatía de consumo puede originarse por hemólisis con incremento de la liberación de tromboplastina tisular, debido a aumento también, de la permeabilidad o del daño tisular, por shock secundario a perfusión capilar inadecuada o por algún mecanismo quizás relacionado a permeabilidades aumentadas, presentes en la HM fulminante. Si la coagulopatía se desarrolla y persiste aún con tratamiento, la hepariniza--

ción puede ser útil.

Un nuevo desencadenamiento de HM puede ocurrir, aún empleando dantrolene, cuando sus dosis iniciales son redistribuidas, metabolizadas y excretadas (19). El dantrolene tiene una vida media de cerca de 4 horas, y su administración debería probablemente ser continua durante 12 o 24 horas, siguiendo el control de la HM, restituyéndolo en caso de aumento del metabolismo o de acidosis. La recuperación del paciente requiere de monitoreo estrecho, por aproximadamente 24 a 48 horas posterior a la operación. Durante éste periodo, deberá presentar una función renal normal, se le valorará su coagulación sanguínea, tiempo de sangrado y gases sanguíneos; sobre su estado neurológico el examen deberá incluir ausencia de rigidez y de aumentos de temperatura; el electroencefalograma deberá ser normal.

La morfina se ha recomendado en el tratamiento de la HM humana, a pesar de la falta de respuesta en la HM porcina, pero es poco probable que la depresión inespecífica con opiáceos, sea tan efectiva como el tratamiento con dantrolene.

Evaluación de la susceptibilidad.

Dicha evaluación incluye el examen retrospectivo y físico para la detección de debilidad muscular subclínica o de anomalías. El examen genético en dos generaciones atrás es necesario para determinar información específica sobre exposiciones anestésicas y si es posible, determinar que agentes se emplearon durante ellas. Las determinaciones de CPK sanguínea, son seguras en un 70% al estimar la susceptibilidad, y proporciona las bases para la evaluación.

Quando hay CPK elevada, y el paciente es un familiar de un individuo ya conocido como susceptible, se le puede considerar como susceptible a la HM sin mayores exámenes. Cuando el paciente es familiar de un individuo susceptible y la CPK es normal durante 3 determinaciones, es necesaria la biopsia muscular para determinar susceptibilidad. Estas investigaciones conjuntamente con los exámenes histológicos del músculo y/o con medición de la depleción de ATP, tienen más del 90% de seguridad para evaluar la susceptibilidad, a pesar de numerosas diferencias entre los investigadores en cuanto a las técnicas de laboratorio, agentes desencadenantes preferidos y valores normales. Los datos en cerdos, indican que, el tratamiento previo con dantrolene, no altera las respuestas de contractura muscular in vitro en animales susceptibles y normales, presumiblemente por fracaso en la impregnación. La depleción de ATP plaquetario, las respuestas de las fibras y el examen de isquemia muscular empleando un torniquete, han producido datos inadecuados para la evaluación de los exámenes. La susceptibilidad porcina, está relacionada por lo menos en parte al grupo sanguíneo, pero la determinación de los tipos sanguíneos no ha desplazado los cambios inducidos con halotano y succinilcolina en los métodos de estudio. No existe información en cuanto a susceptibilidad humana por grupos sanguíneos, (3), (23).

Anestesia para pacientes susceptibles.

En el periodo preoperatorio, es importante evitarle al paciente la ansiedad y el stress (9), además de asegurarse de aplicar una premedicación adecuada, pero debiendo evitar las fenotiacinas, ya que pueden aumentar el calcio del retículo sarcoplásmico. La atropina deberá evitarse, a menos que --

sea necesaria durante la anestesia, pero solo en dosis intravenosas pequeñas. Es preferible administrar el dantrolene -- oralmente el día anterior a la cirugía, en dosis divididas, -- con un total de 4 a 7 mg/kg/día. Los agentes anestésicos de seguridad, incluyen al óxido nitroso, tiopental y otros buri-- túricos, altesín, opiáceos, droperidol y pancuronio (20). Deberán evitarse agentes volátiles potentes, relajantes despolarizantes y ketamina.

La estimulación per se durante anestésias ligeras, puede desencadenar respuestas de HM. El monitoreo deberá incluir : temperatura, electrocardiograma, gases arteriales y equilibrio ácido-base, al igual que el monitoreo continuo comunmente empleado durante cualquier anestesia. Algunos pacientes, aparentemente han desencadenado HM en el periodo postoperatorio, en consecuencia deberá continuarse la valoración durante las siguientes 24 horas. La anestesia de conducción o la regional, evitan el empleo de agentes volátiles y relajantes, pero se les puede asociar con temperaturas aumentadas en pacientes susceptibles. Amidas como la lidocaína o la mepivacaína, de preferencia deberán evitarse cuando tengan que emplearse -- grandes volúmenes, no obstante es poco probable que las concentraciones sanguíneas sean lo suficientemente elevadas como para liberar calcio del retículo sarcoplásmico. El empleo dental de pequeños volúmenes no representa riesgo. Esteres -- como la clorprocaína, la procaína, piperocaína y tetracaína no se difunden tan bien como las amidas a través de los tejidos pero, son más seguras para el uso de grandes volúmenes.

Implicaciones legales.

La información sobre la HM, actualmente es extensa, se ha -- diseminado en una gran variedad de gacetas, por lo que la ig-

norancia no es una defensa válida contra el litigio. Sin embargo, un episodio de HM puede ser un evento fortuito, y uno no incurrirá en riesgos a menos que el paciente muera de una causa legalmente reconocida. Esto incluye, historia anestésica personal y familiar, monitoreo continuo de la temperatura durante la mayoría de las anestesian, evitar el empleo de --- agentes volátiles potentes y relajantes despolarizantes en --- pacientes susceptibles o en familiares cercanos no evaluados también se deberá mantener disponible el equipo de resucitación y las drogas apropiadas para las crisis de HM; tratar --- adecuada y diligentemente cualquier crisis. Un 1% de los casos de HM se han envuelto en juicios, pero las respuestas emocionales a los daños hacen difícil el predecir las consecuencias.

Conclusiones :

De lo antes escrito, se deduce, en forma breve y concisa, que, durante la HM, el músculo esquelético, en forma aguda e inesperada, aumenta su consumo de oxígeno y su producción de lactato resultando así, gran producción de calor, acidosis respiratoria y aumento de la permeabilidad celular. La teoría más aceptada dice que la HM se debe a inestabilidad en el control de las --- concentraciones de calcio dentro de la fibra muscular, lo que puede llevar hacia alteraciones generalizadas en la permeabilidad celular y subcelular de la membrana.

El inicio de los episodios de hipertermia maligna, puede --- predecirse en pacientes susceptibles, con agentes anestésicos volátiles potentes e con succinilcolina. La participación del Simpático en la HM, aunque controvertida, es probablemente una respuesta al stress que afecta al flujo sanguíneo, las pérdidas de calor y la función miocárdica, y no por activación di---

recta simpática sobre el músculo susceptible.

El diagnóstico se basa en temperaturas extraordinarias, y en aberraciones en el equilibrio ácido-base, así como aberraciones musculares.

El tratamiento específico, se encuentra en la acción del dantrolene sobre los movimientos del calcio muscular. El tratamiento sintomático consiste en revertir los cambios ácido-básicos y la temperatura. La evaluación de familias afectadas se basa en la determinación de creatinfosfoquinasa circulante y por el análisis de contracturas inducidas por drogas en biopsias de músculo esquelético.

La anestesia para individuos susceptibles incluye al tiopental, opiáceos, droperidol, pancuronio, óxido nítrico y dosis preoperatorias de dantrolene.

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

- 1.- Aldreto J. Antonio., Advances in the diagnosis and -
treatment of Malignant Hyperthermia. Acta Anaesth. -
Scand. 25:477-483, 1981.
- 2.- Britt B.A., Preface Malignant Hyperthermia. Edited by
BA Britt. Int. Anesthesiol. Clin. 17:VII-X, 1979.
- 3.- Britt B.A.; Endrenyi L; Peters P.I. et al: Screening
of Malignant Hyperthermia susceptible families by -
creatine phosphokinase measurement and other clinical
investigations. Can. Anaesth. Soc. J. 23:263-284,1976.
- 4.- Britt B.A.; Endrenyi L.; Scott E, et al. Effect of -
temperature time and fascicle size on the caffeine -
contracture test. Can. Anaesth. Soc. J. 27:1-11,1980.
- 5.- Collins M.A. Anesthesiología, Editorial Interamericana
segunda edición. Hipotermia Corporal, 573-576,1981.
- 6.- Dolan P.F. MD. Dantrolene and Malignant Hyperthermia.
Anesthesiology 57:246-247,1982.
- 7.- Ellis FR; Cain P.A., Harriman DGF. Multifactorial -
inheritance of Malignant Hyperpyrexia susceptibility.
Br. J. Anaesth. 49:514-515,1977.
- 8.- Fletcher R., Blenow G., Olsson A.K., Ranklev E., and -
Tornebrandt K. Malignant Hyperthermia in a myopathic
child. Prolonged postoperative course requiring dan --
trolene. Acta Anaesth. Scand. 26:435-438,1982.
- 9.- Fletcher R., Ranklev E., Olsson A.K. and Leander S.
Malignant Hyperthermia syndrome in an anxious patient.
Br. J. Anaesth. 53:993,1981.

- 10.- Fenoglio J.J., Irely N.S., Myocardial Changes in Malignant Hyperthermia. Am. J. Pathol. 89:51-56,1977.
- 11.- Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Panamericana, sexta edición, Dantrolene, 490-491,1981.
- 12.- Hall G.M. Dantrolene and treatment of Malignant Hyperthermia. Br. J. Anaesth. 52:847-849,1980.
- 13.- Halsall P.J., Cain P.A., and Ellis F.R., Retrospective analysis of anaesthetics received by patients before susceptibility to Malignant Hyperpyrexia was recognized. Br. J. Anaesth. 51:949-953,1979.
- 14.- Harrison G.G.,Saunders S.J.,Biebuyck J.F.,et al. Anaesthetic induced Malignant Hyperpyrexia and a method for its prediction. Br.J.Anaesth. 41:844-855, 1969.
- 15.- Judge MD, Briskey EJ, Cassens RG,et al. Adrenal and thyroid function in stress susceptible pigs. Am.J.Physiol. 214:146-151,1968.
- 16.- Kerr DD, Wingard DW, Gatz EE. Prevention of porcine Malignant Hyperthermia by epidural block. Anesthesiology 42:307-311,1975.
- 17.- Lebewitz Philip W. MD. Tecnicas de Anestesiología, Editorial Limusa, primera edición, 409-412,1983.
- 18.- Lips FJ. MBBS;FFARACS.,Newland M. MBBS,FFARACS., Dutton D.A.G.,MBBS,FFARACS. Malignant Hyperthermia triggered by cyclopropane during cesarean section. Anesthesiology 56:144-146,1982.

- 19.- Mathien Aliy, MD., Bogesian Armen J. MD., Ryan John F, MD., Crone Robert K. MD., Crocker Dean, MD.
Recrudescence after survival of an initial episode of Malignant Hyperthermia.
Anesthesiology 51:454-455, 1979.
- 20.- Nishan G Goudscuzian, MD. Fisiología para Anestesiólogos. Editorial Limusa, primera edición, 277-278, - 1983.
- 21.- Nelson Thomas E, PHD., and Flewellen Eugene H. MD.
Rationale for dantrolene vs procainamide for treatment of Malignant Hyperthermia.
Anesthesiology 50:118, 1979.
- 22.- Pandit Sujit K. MD., Kothary Sarla P. MD., Cohen Peter J. MD. Orally administered dantrolene for prophylaxis of Malignant Hyperthermia.
Anesthesiology 50:156-158, 1979.
- 23.- Rosenberg Henry, MD., Fisher Carol A. BA., Reed Susan B, BS., Addenizio V. Paul, MD. Platelet aggregation in patients susceptible to Malignant Hyperthermia.
Anesthesiology 55:621-624, 1981.
- 24.- Triner Lubos, MD, PHD., Sherman Jeffrey, MD. Potential value of expiratory carbon dioxide measurement in patients considered to be susceptible to Malignant Hyperthermia. Anesthesiology 55:482, 1981.
- 25.- Vickers MD., Medicina para anestesistas. Salvat Editores S.A. Hiperpirexia Maligna. 201-205, 1981.