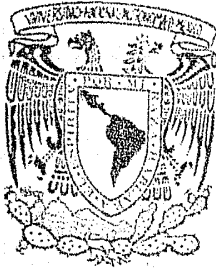


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES



HIPERTERMIA MALIGNA

T E S I S

QUE PRESENTA EL

DR. JOSE LUIS GUTIERREZ MONTES DE OCA

PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ANESTESIOLOGO

HOSPITAL GENERAL 16. DE OCTUBRE

ISSSTE

JEFE DEL CURSO: DR. ROSELIO CRANGUILLHOME O.

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1979

XMS/G884/1979



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 esta 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.

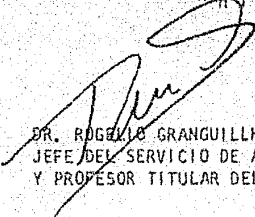
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

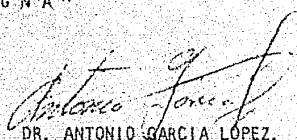
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

Revisión monográfica que presenta el Dr. José Luis Gutiérrez Montes de Oca.,
para obtener el Título de Médico Anestesiólogo, sobre el tema:

"HIPERTERMIA MALIGNA"



DR. ROGELIO GRANGUILLHOME OVIERT,
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO.



DR. ANTONIO GARCIA LOPEZ,
PROFESOR ADJUNTO.

HOSPITAL GENERAL 1º DE OCTUBRE,

ISSSTE.

México, D.F. Febrero de 1979.

A MIS PADRES
Y PADRINOS

ESPERANDO SIENTAN REALIZADOS
SUS ESFUERZOS.

G E O R G I N A

CON CARINO Y RESPETO POR SU
COMPRESION, COMPAÑIA Y
RESPALDO.

A MIS MAESTROS:

MEDICOS ADSCRITOS
DEL SERVICIO DE
ANESTESIA.

INTRODUCCION	1
HISTORIA	2
ANTECEDENTES	3
ETIOLOGIA Y PREVENCION	5
BIOQUIMICA DE LA H. M.	5
GASES ARTERIALES EN LA H. M.	6
EFFECTOS CARDIOVASCULARES	7
CARACTERISTICAS DE LA TEMP.	8
IMPORTANCIA DEL OXIGENO	8
BLOQUEADORES ADRENERGICOS	13
PAPEL DEL MUSCULO	18
PAPEL DE LAS CATECOLAMINAS	20
PAPEL DE LOS AGENTES DES- CENCADENANTES	21
PAPEL DEL BLOQUEO EPIDURAL	23
DANTROLENE SODICO E H. M.	24

H I P E R T E R M I A M A L I G N A .

INTRODUCCION:

En la presente monografía se mostrará los cambios metabólicos respiratorios y bioquímicos; ocasionados en el desarrollo del síndrome de hipertermia maligna.

Los datos aquí mencionados son obtenidos de estudios experimentales efectuados en cerdos de diferentes razas: Puercos Landrace Americanos, Judíos, Ingleses, Sud Africanos, Polan China, Prietrain y Landrace White X Large.

Es importante hacer notar que los cambios orgánicos efectuados en los cerdos, son de inmensa semejanza con los realizados en el hombre, motivo por el cual nos referimos a una fisiopatogenia en el puercos como para el hombre. También es importante aclarar que todos los datos aquí mencionados son obtenidos de experimentación en cerdos, y llevados a explicar los cambios efectuados en el hombre. Aun cuando B. A. Britt, L. Endrenyi y D. L. Cadman; sugieren que los efectos primarios de la hipertermia maligna humana y porcina no son completamente sinónimos.

H I P E R T E R M I A M A L I G N A .

INTRODUCCION:

En la presente monografía se mostrará los cambios metabólicos respiratorios y bioquímicos; ocasionados en el desarrollo del síndrome de hipertermia maligna.

Los datos aquí mencionados son obtenidos de estudios experimentales efectuados en cerdos de diferentes razas: Puercos Landrace Americanos, Judíos, Ingleses, Sud Africanos, Polan China, Prietrain y Landrace White X Large.

Es importante hacer notar que los cambios orgánicos efectuados en los cerdos, son de inmensa semejanza con los realizados en el hombre, Motivo por el cual nos referimos a una fisiopatogenia en el puerco como para el hombre. También es importante aclarar que todos los datos aquí mencionados son obtenidos de experimentación en cerdos, y llevados a explicar los cambios efectuados en el hombre. Aun cuando B. A. Britt, L. Endrenyi y D. L. Cadman; sugieren que los efectos primarios de la hipertermia maligna humana y porcina no son completamente sinónimos.

HISTORIA:

La hipertermia Maligna es una enfermedad hereditaria, que llega a tener interés cuando un sujeto susceptible es expuesto a la anestesia .- Aunado esto al gran incremento encontrado en los cerdos, nos da un motivo más de preocupación.

La designación FIEBRE MALIGNA, HIPERPIREXIA AGUDA O HIPERTERMIA MALIGNA, ha ingresado recientemente al vocabulario de los anestesiólogos, y describe un complejo sintomático iniciado durante la anestesia, con la aparición brusca de fiebre que aumenta rápidamente, taquicardia, taquipnea, rigidez muscular, cianosis, acidosis intensa acompañada de hipercalemia y cuya mortalidad, una vez desencadenado el síndrome, es de 70 a 80 %.

Papper y Ryan, de Columbia Presbyterian Hospital, de Nueva York, han hecho una revisión exhaustiva de la literatura, a partir del comunicado de Denborough en 1962 y conocieron de 68 casos, hasta octubre de 1969. - De entonces a la fecha han seguido apareciendo informes con creciente frecuencia, lo que nos sugiere que el anestesiólogo clínico está más alerta a la presentación del cuadro .

Otro hecho que llama la atención es que antes de 1960 no se haya comunicado ningún síndrome similar, ya fuere por no reconocerlo o confundirlo, por ejemplo; con la llamadas CONVULSIONES POR ETER, o debido a que algunos de los agentes anestésicos y sustancias coadyuvantes introducidos y generalizados durante la última década, sean los causantes de esta entidad no-

sológico.

ANTECEDENTES:

El cuadro clínico generalmente se presenta en personas jóvenes, sin variación por el sexo, algunos con antecedentes de dolores musculares o pacientes sujetos a cirugía por trastornos musculoesqueléticos.

Aldrete presentó ante la Sociedad Mexicana de Anestesiología, en septiembre de 1970, el informe de un caso de hipertermia maligna, tratado con éxito, en el cual se realizaron determinaciones de deshidrogenasa láctica (DHL), fosfocinasa de la creatinina y niveles de fosfato inorgánico bajo la formación de pirofosfatos séricos, y se encontraron cifras elevadas en las tres pruebas, tanto en el paciente afectado, como en algunos de los miembros de su familia; lo que comprueba el patrón genético ya citado por BRITT y KALLOW. Aldrete concluyó que los valores elevados de las fosfocinasas de la creatinina y los pirofosfatos séricos, así como también elevaciones ligeras en las cifras de deshidrogenasa láctica, tiene valor para predecir la aparición del síndrome que nos ocupa, y sugiere la conveniencia de practicar este tipo de determinaciones en pacientes candidatos a anestesia general, en cuyos antecedentes familiares se hayan presentado muertes anestésicas.

El factor genético ha sido incriminado en la producción de la hipertermia maligna aguda, desde la comunicación de BRITT y KALLOW (2), quienes estudiaron una familia en Wisconsin, varios de cuyos miembros habían muerto bajo anestesia.

La hipertermia maligna se ha reportado en : perros, gatos, y supuestos episodios ocurridos en los caballos, las características de la enfermedad son totalmente similares en los animales y en el hombre. La predisposición hereditaria está presente en ambos, como el alto índice de la enfermedad en los jóvenes. (1)

La revisión de los casos conocidos de hipertermia maligna indican que el desarrollo de los síntomas pueden seguir de la administración de un gran número de potentes anestésicos y agentes afines, incluyendo el Halotano, Metoxiflorano, succinilcolina, d-tubocurarina, enflorano, ciclopropano, galamina, y múltiples combinaciones de agentes anestésicos. (3) Se pueden encontrar en la literatura casos reportados aún con agentes de nueva introducción como la naloxona y la Alfadolona. (4) Aunque se cree que los anestésicos focales, regionales o tronculares, así como barbitúricos, narcóticos, neurolépticos, óxido nítrico, ketamina. Pueden ser usados con cierta seguridad para pacientes susceptibles. (1)

Las características, tanto en el hombre como en los animales de la hipertermia maligna muestra un aumento en la temperatura corporal (a menudo de instalación rápida e incontrolable), rigidez de la musculatura corporal, arritmias, hipertermia, hipernea, cianosis, desaturación del CO_2 arterial, acidosis metabólica y respiratoria, hiperfosfatemia, hipoglicemia y después de una hipercalcemia e hipercalemia, una posible hipocalcemia. Conforme va progresando hay un aumento de los niveles séricos de las enzimas musculares. Y los pacientes sobrevivientes queda una delicadez muscular, debilidad y somnolencia, se observa en el post-operatorio, la creatinina sérica y la fos-

foquinasa (CPK), está generalmente elevada después de la aparición de los síntomas y de desarrollada la Hipertermia Maligna. La aldolasa sérica, las transaminasas glutámica y oxalacética y la dehidrogenasa láctica parece ser que se eleva después de la enfermedad. (1,5)

ETIOLOGÍA Y PREVENCIÓN:

En el hombre la historia Pre-anestésica y la determinación del CPK, cuando es posible la biopsia de tejido muscular, es de valor indeterminado a la susceptibilidad individual. (2,5) En la experimentación animal se puede desafiar con un anestésico usándolo como prueba, retirando el anestésico una vez observado los síntomas. La determinación de CPK, es generalmente la prueba química presente en el hombre, pero no es absoluta. Se puede producir altos niveles de CPK, después del infarto del miocardio, enfermedades musculares, quemaduras e inhalación de bióxido de carbono.

Sin embargo la etiología de la hipertermia maligna es muy discutible, los estudios muestran un papel relativo a la enfermedad orgánica del Adenosín-trifosfato, del metabolismo del calcio intracelular, desacoplando la fosforilación oxidativa y la reducción de la fosforilasa muscular. El papel de la célula muscular simple contra la fibra muscular responsable y de la acción central mediadora, contra la periferia; como el papel del sistema nervioso simpático y de las catecolaminas antes, durante y después del desarrollo de los síntomas. (2)

BIOQUÍMICA DE LA HIPERTERMIA MALIGNA.

Haciendo mayor énfasis en lo antes mencionado, se mostrarán-- alguna de las alteraciones en forma particular como resultado de los trabajos efectuados por: LUCKE, HALL y LISTER, (5,6,7) donde nos muestran rasgos críticos y típicos de la hipertermia Maligna.

GASES ARTERIALES EN LA H.M.

Análisis de los gases arteriales. (7) Se puede encontrar que los cambios efectuados, se encuentran dos minutos después de administrado el agente causal, se inicia un decremento del pH de 7.41 a 6.71, esto acompañado de los cambios concomitantes del $P_a O_2$, que se encontraron de 81 mmHg. y son llevados hasta 40 mmHg. y alcanzando valores máximos. También en estadíos terminales de 92 mmHg. Estos cambios se presentaron en el suministro continuo de oxígeno en una mezcla de 30%, durante todo el experimento. Aquí mismo adelantaremos parte importante del consumo de oxígeno y la producción de bióxido de carbono, datos importantes en la producción de calor (6) en la cual contrasta la diferencia del consumo de oxígeno conforme se va adentrando en la aplicación de los agentes causales de la hipertermia maligna, llegando a tener 815 ml./min de aporte de oxígeno y una producción de dióxido de carbono de 935 ml./min. Como se muestra en la gráfica #1.

Como se menciona en párrafos anteriores, los cambios en el pH no sólo de tipo respiratorio, se encuentran cambios metabólicos como son el aumento de lactato en el plasma, también un aumento en los piruvatos plasmáticos en las fases iniciales y posteriormente un descenso en la parte final. A diferencia con la glucosa la cual se encuentra en un aumento constante hasta-

el fallecimiento del sujeto. En lo que respecta a los electrolitos se muestra en la figura # 2, donde se nota la concentración de los electrolitos séricos, hematocrito y hemoglobina, en relación al aumento en porcentaje con los valores de control. Se puede notar que el potasio, magnesio y fosfatos, aumentan rápidamente a la mitad de la hemoconcentración, a diferencia del calcio, el cual aumenta de acuerdo al aumento de la hemoconcentración y finalmente notaremos que el sodio y el cloro se encuentran en variantes sin importancia significativa.

EFECTOS CARDIOVASCULARES.

En lo referente a los efectos cardiovasculares se puede representar en la siguiente demostración, efectuada por los mismo autores, (3,4, 5) tomando como punto de comparación un gasto cardíaco en los cerdos de 5.2 -- lts./min. los cuales cambiaron después de instalados los síntomas de hipertermia hasta 7.4 lts./min. y llevados a un máximo de 9.6 lts./min. y manteniendo durante la crisis del síndrome en 6.5 lts./min. hasta que los efectos electrolíticos como la acidosis y trastornos del potasio llevando al paro. En lo referente a la frecuencia cardíaca va en aumento como respuesta a la hipertermia presentando inmediatamente después a la administración del agente causal arritmias, la más común de las arritmias son las extrasístoles ventriculares y taquicardia supraventricular. La presión arterial presenta en los cerdos típicos, primero una disminución importante, la cual se recupera y presenta una alza la cual inicia su descenso conforme se encuentre el paciente expuesto al agente responsable y una vez instalado el cuadro continúa con un descenso conforme se encuentra el paciente expuesto al agente causal y una vez instalado

el cuadro continua un descenso progresivo hasta cifras críticas y la muerte del paciente.

CARACTERISTICAS DE LA TEMPERATURA:

La temperatura tiene también características de interés aún cuando no son datos clínicos de aplicación inmediata, es importante conocerlos pues nos da una idea de cuando en cuando el cuadro se instala, hubo ya alteraciones térmicas (5). Estas son de inicio en el músculo, pues empiezan a ser detectados a nivel de la piel y rectal cinco minutos después de iniciadas las alteraciones patológicas. Hay que recordar que iniciado el aumento de la temperatura hasta llegar a 44 grados centígrados, la temperatura al nivel del músculo y 43°C. a nivel rectal.

IMPORTANCIA DEL OXIGENO.

Como la habíamos mencionado anteriormente, el oxígeno muestra muestra un papel muy importante en la hipertermia maligna, pues dentro de las causas de la producción de calor se encuentra en primer lugar la aportación de este mismo para el metabolismo de la glucosa.

Hay una pequeña duda de el sitio primario de la producción de calor en la hipertermia maligna es el músculo esquelético. Un aumento en la temperatura del músculo es uno de los primeros signos del ataque de hipertermia maligna. Junto con los cambios metabólicos, indican la estimulación severa del músculo. CLARK en 1973 notó que la Hipertermia Maligna es en los cer--

dos Polan China, la temperatura de la sangre femoral fué dos grados centígrados mayor que la sangre arterial. Este estudio enfatizó mas allá de la importancia del metabolismo del músculo esquelético en la producción de calor. (6)

La contribución relativa del metabolismo aeróbico y anaeróbico del músculo en la termogénesis de la Hipertermia Maligna fué investigada por Berman en 1970, en las bases del consumo de oxígeno, en las medidas de la temperatura esofágica. En dos puercos Landrace Hipertermicos, estos trabajos concluyeron que el metabolismo anaeróbico fueron la mayor fuente de calor. Gant en 1973, argumentó teóricamente que la termogénesis en la Hipertermia Maligna fué en gran parte de origen aeróbico en principio. Estos autores han analizado los datos del consumo de oxígeno y la temperatura registrada del músculo. Calcularon la aportación relativa del metabolismo anaeróbico del músculo que produjo calor en la Hipertermia Maligna.

Las curvas principales del consumo de oxígeno consumido (ml/min. STPD), y la temperatura del músculo observado, se muestra en la gráfica de la figura #3, (Curva A; con con agente desencadenante succinilcolina y Halotano), (Curva B; solo succinilcolina); cuando la respuesta hipertérmica fué bien establecida, las curvas de consumo de oxígeno de 800 ml/min. fueron registradas, finalmente hubo una reducción marcada del consumo de oxígeno aunque, el incremento de la temperatura no declinó.

El total de oxígeno consumido por encima del requerimiento basal (mmol/Kg. de músculo) deriva de la integración de los valores de la figura # 2, y de la temperatura del músculo observadas, están localizadas en las-

siguientes curvas los valores son muy similares, hasta los valores terminales de la respuesta hipertérmica cuando el consumo de oxígeno estaban descendiendo.

Si analizamos las curvas de la figura # 4, notaremos que el aumento observado, está en contra del valor calculado. Están de acuerdo con los primeros valores de la respuesta, pero por encima de una temperatura de 40° C. En el músculo la temperatura aumentada observada fué más rápida de lo esperado, considerando solo el consumo de oxígeno.

En los valores terminales, la diferencia entre la temperatura del músculo observada y la temperatura del músculo calculada fué de 2.6° C. para los puercos anestesiados con succinilcolina y halotano, y 2.25° C. para los puercos anestesiados con succinilcolina.

La gráfica muestra que la temperatura del músculo fué mayor de 40° C. La glucólisis aeróbica es incapaz de suministrar el calor suficiente para la proporción observada del músculo de la temperatura. La discrepancia observada y la calculada de la temperatura del músculo fué más marcada en los estados terminales de la respuesta hipertérmica, cuando en el sistema de hipotensión arterial se presenta un incremento lejano de la concentración de lactato en la concentración plasmática fueron descritos por LUCKE y HALL en 1976(6). Una estimulación masiva de la glucólisis aeróbica podría ser esperada finalmente y esto es posible calcular la producción de lactato en el músculo necesario para contar la adicción de lactato producido. En este caso los puercos que experimentaron con succinilcolina y halotano, la diferencia obser

vada y la calculada y la pronosticada de la temperatura del músculo fué de 2.6°C. en los estados finales. Esto es equivalente a una producción adicional de calor en los puercos, igual a 55 Kcal. (el peso del músculo en kilogramos por calor específico por incremento de temperatura). Así como producción de lactato en músculo produce 20 Kcal./mol (WELKEI 1960). La producción adicional de calor de 55 Kcal. requiere de 2.75 mol de lactato dividido por el total del peso del músculo. Para los animales en los que se utilizó succinilcolina solamente produjo un calor adicional, necesitando una concentración de lactato de 94 mol/Kg. de músculo.

BERMAN y KENCH, en 1973 reportaron que los valores de lactato en el músculo de 100 m mol/Kgr. responde en los estados terminales de la Hipertermia Maligna, en los puercos Landrace. (6)

De este modo la mayoría del oxígeno extra es usado inicialmente para la glucosa del músculo, pero en los estados terminales de la producción de lactato disminuye y puede contar para el aumento de la temperatura, el exceso de este resultado por la oxidación de la glucosa. Estos resultados aparecen para ofrecer una explicación por la fuente de calor en la Hipertermia Maligna, pero se puede enfatizar más que hay suposiciones en los cálculos.

La examinación del dato bioquímico reportado de estos experimentos indican un aumento del lactato en plasma después de los primeros síntomas. Así algún metabolismo anaeróbico debe estar presente en los músculos siguiendo este inicio severo de estimulación, sin embargo la concentración de lactato en el plasma después de haber presentado un pequeño aumento en los --

cambios de los estados hipertérmicos terminales. Es de interés que en el plano de establecimiento hipertérmico similar al porcentaje de consumo de oxígeno, fueron grabados en todos los experimentos publicados hasta la fecha. El método de estimulación del metabolismo del músculo parece un pequeño efecto en la proporción del metabolismo aeróbico y anaeróbico.

La producción de calor en el hígado no ha sido bien estudiada y por tal motivo sus consideraciones en este análisis son relativas. Sin embargo BERMAN y colaboradores notaron un rápido aumento en la temperatura hepática, en cerdos hipertérmicos malignos. La gluconeogénesis que previene de la circulación del lactato, una pequeña parte del lactato se oxida lo que contribuiría a la producción de calor. El valor exacto de esta producción hepática, es difícil asegurarla sin una estimulación correcta del lactato hepático libre. Además EVANS y Col. en 1975 encontraron un comportamiento grande en la gluconeogénesis y oxidación de lactato, de cerdos susceptibles a la Hipertermia Maligna.

Se ha calculado en menos de un 25% de la producción de calor en cerdos Landrace hipertérmicos que puede ser encontrados por el metabolismo anaeróbico, y que el 10% fue un resultado del metabolismo aeróbico, en una producción de calor más allá de la estimada, utilizando una medida directa de el metabolismo muscular. BERMAN y KENCH, han reportado que el metabolismo aeróbico puede sumar el 50% del límite producido sobre las bases calculadas en este papel. Estos autores calcularon que el metabolismo aeróbico muscular es casi responsable por todos los estados en la producción de calor disminuyendo a casi el 50% en las fases finales.

BLOQUEADORES ADRENERGICOS, EN LA HIPERTERMIA MALIGNA.

Tomando en consideración que el papel del músculo es muy importante en el problema de la Hipertermia Maligna, se han efectuado estudios para tratar de tomar algunas medidas importantes en lo que respecta al desencadenamiento de la Hipertermia, por lo que se ha estudiado en los cerdos los bloqueadores adrenergicos. A continuación daremos un repaso a los experimentos realizados con reserpina, propranolol y pentolamina.

Los primeros cambios notados son una disminución de catecolaminas, por el tratamiento con reserpina, dejando una susceptibilidad cualquiera remanente a la noradrenalina y este mecanismo puede también contribuir al desarrollo de la Hipertermia Maligna. La muy baja temperatura restal encontrada en los animales de experimentación a los cuales se les administró sucesivamente reserpina. Puede ser tratada por alguna alteración de la regulación la temperatura central del hipotálamo. (8)

La reserpinización causa disminución de la 5-hidroxitriptamina 5-HT y dopamina. En consecuencia de estos efectos de sobre la noradrenalina y la adrenalina, en las distintas etapas. Había implicado a la noradrenalina y la 5-HT, como neurotransmisores importantes en el control de la temperatura del cuerpo. Los resultados del estudio de la reserpinización sugirieron que la prevención de la Hipertermia Maligna deberia de ser una consecuencia de la administración de la temperatura del cuerpo; pero esto fué soportado -- pues el estudio de los bloqueadores adrenergicos en un puerco sobreviviente -- reserpinzado, con una temperatura corporal de 39,5°C., durante el periodo de

control, la infusión de pentolamina disminuye la temperatura del cuerpo, por 0,7°C. durante el periodo de control de 30 min, a una estimación de 0,4°C. -- menos que el grupo de bloqueadores Beta.

La efectividad de los bloqueadores beta producida por la infusión de propanolol de 40 mgs./Kg./min. pudo haber sido valorada por el aumento de la frecuencia cardíaca durante la respuesta hipertérmica. A pesar del - largo aumento de las catecolaminas plasmáticas, la frecuencia cardíaca puede ser de cualquier manera controlada a la altura de una reacción hipertérmica - con solo 2-3 mgs. de propanolol. Aunque todos los animales que se han tratado con propanolol han desarrollado Hipertermia Maligna fatal, algunos de los cambios metabólicos no fueron tan severos como en los grupos de control que recibieron tratamiento. Los máximos cambios en el pH y PCO_2 , y temperatura rectal fueron de sólo 6.99 unidades, 68 mmHg. y 41.8°C. respectivamente, la poca respuesta del metabolismo muscular a las estimulaciones con agentes desencadenantes como los relajantes musculares del tipo de la succinilcolina, puede -- ser resultado de las propiedades de la estabilización de la membrana por el - propanolol, mayor que los receptores beta adrenérgicos. La actividad de la anestesia local, del propanolol es un resultado de los isómeros positivos en - la mezcla de los compuestos, las cuales causan un retraso en la despolarización de la membrana celular, por la disminución de la conductancia del sodio. El uso de una bloqueadora beta, como el sotalol, el cual no tiene virtualmente una actividad anestésica local. La cuál podría ser capaz de los efectos distinguidos. La infusión de propanolol no modifica la respuesta a la hipercalemia e hiperglicemia; son los agentes desencadenantes como la succinilcolina, el cual sugiere que alguno de los aumentos en el potasio sérico fue

considerando a la gluconeogénesis hepática y no solo en el resultado del aumento del metabolismo celular, claro que la presencia de un bloqueador adrenérgico, pudo haber tenido a exacerbar cualquier incremento en la concentración de potasio sérico a causa de la abolición de el efecto potencial hipocalórico por la estimulación beta-2-adrenoreceptora. Estos receptores alteraron los valores de los iones de potasio del fluido extra o intracelular.

Al disparo de un bloqueador alfa adrenérgico, será asociado con un incremento en la relación de la noradrenalina, desde los nervios terminales simpáticos como una compensación de la vasodilatación, en los estudios con pentolamina, un pequeño aumento del total de las catecolaminas plasmáticas fué registrado durante el periodo de control y con un fuerte aumento después de la estimulación con acetilcolina inicial de 18.6 mgs/lit. Así al final de las estimulación cuando los cambios metabólicos tienen virtualmente a la normalidad, la concentración de las catecolaminas plasmáticas fué traducida en 6.5 mcg/lit. la pentolamina en su adición de su propiedad bloqueadora alfa adrenérgica, también tubo un efecto directo sobre la vasodilatación periférica y posiblemente sobre los efectos de la estimulación beta en el miocardio. Una piel rosa bien perfundida caliente, es un factor notable en los animales tratados con pentolamina, y esto está en beneficio con la pérdida de calor en la Hipertermia Maligna. Los mecanismos de pérdida de calor en la Hipertermia Maligna observados en los cerdos Polan Chinan. (8) Se nota una severa vasoconstricción periférica asociada a una completa abolición de pérdida de calor por radiación. En el mecanismo de la temperatura rectal después del agencausal en los puercos con bloqueadores alfa, comparado con el propranolol en la presencia de la estimulación similar en los músculos supone una impresión-

de una impropiente disipación de calor. Estos mecanismos no pueden explicar los efectos del bloqueador alfa en prevención de la estimulación futura, después de la primera dosis de un agente desencadenante.

Las catecolaminas excretadas sobre la severa estimulación del músculo esquelético, así como el aumento de la tetania, la prolongada actividad en este estado, y el aumento de la glucólisis. Estas acciones son usualmente clasificadas como ser mediador de la estimulación de los adrenorreceptores beta. Esta acción de las aminas también tiene acción presináptica en los nervios terminales motores; a un aumento en la relación de la acetilcolina - por estimulación de los alfa adrenorreceptores. Estos efectos alfa son particularmente responsables de la acción desfaticante de la adrenalina y la noradrenalina en la contracción muscular, y también con efectos anticurares de estos compuestos. En las bases de la clasificación de los agentes hipertérmicos proporcionaron con la perfusión de pentolamina, pudieron ser interpretados como una inhibición en el aumento de la relajación, causada por el incremento en la circulación de las catecolaminas. Esta hipótesis no es supuesta - en estudios en humanos, en la cual el aumento del metabolismo muscular, se ha pensado ser post-funcional a los efectos unidireccionales de la no despolarización neuromuscular por las drogas bloqueadoras.

Es posiblemente la acción de la pentolamina en la hipertermia Maligna porcina, el resultado en otros factores en adición a los bloqueadores Alfa-adreno-receptores, esto es supuesto por dos observaciones: Primero, muy altas dosis de pentolamina son requeridas para la prevención de la Hipertermia Maligna. Segundo, la pentolamina no fué benéfica a la reversión de la Hi-

pertermia . Esto sugiere una acción no específica de la pentolamina, podría ser responsable para la prevención de la Hipertermia Maligna. En su separación experimental, la infusión de denozibenzamina en 50 mcg/Kg./min. para una hora después de la aplicación del agente causal para la duración del experimento , fué basado para ser tan efectivo como la pentolamina.

Ha sido asumido, que la clasificación de los adrenoreceptores en el músculo de los puercos Pietrains el mismo como el que fué descrito en los humanos. Esta asunción puede no ser válida en la presente demostración en la que la proporción de alfa beta receptores en los tejidos puede variar con la temperatura de la preparación, aumentando las dudas en la interconversión de los tipos de receptores en los estados hipertérmicos, pensando que desde la placa terminal motora esta alguno o en todos los animales de experimentación. Sugiriendo que en la individualidad de los puercos Prietaín difiere con la extracción de la placa neuromuscular, puede ser archivado y mantenido con una dosis estandar de una droga bloqueadora.

Otros trabajos publicados(9) identifican la importancia y contribución de la estimulación alfa-adrenérgica en el control hormonal de la lipolisis y lipogenesis en la inclinación de los puercos Prietaín. En lo particular esto aclara la imperante relación de la insensibilidad a la insulina en los puercos Prietaín y un aumento de la secreción tiroidea. De este modo la susceptibilidad a la Hipertermia Maligna en los puercos puede ser en función de tipo de cuerpo y en particular consecuencia de los mecanismos fisiológicos involucrados específicamente una extrema configuración mesomorfica.

PAPAEEL DEL MUSCULO EJERCITADO Y EN REPOSO.

Otro aspecto importante en el desarrollo del síndrome es el estado del paciente, pues es bien conocido que personas que no están condicionadas al ejercicio; presentan trastornos importantes posterior a este, dentro de uno de los cambios presentados en las personas no aptas para el ejercicio es la elevación de la temperatura corporal, no de importancia pero si de gran interes para aquellos que son susceptibles a la Hipertermia Maligna, pues como veremos más adelante las personas ejercitadas presentan cambios metabólico de mayor aceleración que las reposadas (5)

Cuando se induce con halotano a la Hipertermia Maligna como en un modelo de estudio, en el estres la sensibilidad de los cerdos Landrace (SINCE BERMAN 1973 y HONGENSES y HANEL en 1974) tienen postulado que -- las acciones de la Hipertermia Maligna puede correlacionarse con el grado de estimulación nervioso muscular (10). Inmediatamente después de la administración de la anestesia general, en los experimentos se describen en algunos de los percos ejercitados al desarrollo de la hipertermia fatal, después de la administración de halotano.

Durante la experimentación se comprobó que los cerdos Belgas-Landrace son susceptibles, a una variedad extensa a la inducción con halotano a la Hipertermia Maligna y a la reacciones producidas con sólo algunos metabolitos, como se ha observado en otros animales, así reciben halotano u otro agente inyectado. Los efectos del periodo de ejercicio para la administración de los agentes no se discutirá en este párrafo solo trataremos de entender más

la etiología del síndrome.

La utilidad de las concentraciones de CPK en el plasma así como el IDH, como diagnóstico en la predicción de la prueba y sensibilidad al halotano fué comentado previamente. En los experimentos el CPK fué significativamente mayor en los que reaccionan que los que no reaccionan, pero las concentraciones de IDH a diferencia no fueron significativas. Como quiera la proporción de isoenzimas de IDH, fué significativamente mayor en un pequeño grupo del resto de los puercos que reaccionaron. Estos resultados sugieren que la predisposición a la droga inductora de la Hipertermia Maligna puede ser indicada por el aumento de las enzimas concentradas en el suero, Infortunadamente el aumento de la concentración del CPK y de la IDH no son específicos del síndrome de Hipertermia Maligna (2,5). Pero son fundamentales cuando el diagnóstico precoz a la Hipertermia en los sujetos predispuestos o sospechosos.

Los rasgos de la reacción presente en los animales de experimentación, muestran de nuevo la noción de que otras más características, muestran el desarrollo del síndrome en el hombre. Indicara por experimentos experimentos explicados aquí los cambios de la temperatura mismos que fueron solo de un pequeño o moderado grado, aunque todos los animales sensibles mueren la acidosis metabólica, las características respiratorias, especialmente la producción de bióxido de carbono, y la respuesta cardiovascular, fueron los cambios predominantes, si la reacción de los animales fué moderado o violenta, o si fueron ejercitados o reposados antes de ser expuestos al halotano, los cambios en los electrolitos plasmáticos son similares a los observados previamente. Los cambios más pequeños en el sodio y calcio quizás han si

do más relacionados al grado de hemoconcentración, desarrollo de los cuales - es tan grande como el potasio. Los mecanismos del cambio del agua no es todavía clara pero podría ser explicada por el incremento de la presión osmótica dentro de la célula muscular, de las cuáles contienen una apreciable concentración de lactato.

Los cambios metabólicos en ambos requerimientos sanguíneos y detalladas consideraciones especialmente en relación a los animales ejercitados para los cuales se les administró halotano. En general esto puede ser - concluido de los datos, de los que reaccionaron moderadamente al halotano, las que son soportadas al mayor glucógeno muscular y a la violenta reacción con - un corto tiempo desarrollo el curso en la asociación con considerable movilización de la glucosa libre lanzando por el glucógeno muscular.

Los animales pueden morir con el mismo grado de disturbios metabólicos, pero la cura por las cuales este punto se fué alcanzando y al tiempo guardado, puede ser diferente dependiendo de la violencia de la reacción. - En algunos puede aparecer una verdadera abolición del rigor. Tarde o temprano se ve que la frecuencia de la acidosis metabólica desarrollada y la desaparición del ATP y PC del músculo, es de interés en esta observación, en el resto de los puercos con hipertermia Maligna el 90% del PC y casi el 40% del glucógeno en el músculo tubo un decremento al iniciar el rigor, aun que el pH sanguíneo disminuyó sólo 0.2 unidades.

PAPEL DE LAS CATECOLAMINAS PLASMATICAS EN LA H. M.

Las catecolaminas plasmáticas tienen recientemente una impli-

cación en la Hipertermia Maligna (8), pero los resultados descritos aquí por los cerdos Landrace Belgas son considerados con los resultados de los puercos Prietain, y cuando la Hipertermia Maligna fué desencadenada con la succinilcolina. De nuevo la predominante noradrenalina es un factor notable, pero la tendencia para desarrollar en grado de reacción en la normoglicemia y de la hiperglicemia de los animales de experimentación ejercitados en asociación -- con las diferentes concentraciones de catecolaminas, es también de notarse, -- así la consistencia en la rápida aparición de la Hipertermia Maligna después del halotano, fué dada en los puercos ejercitados añadiendo los factores sup^u estos del concepto de la droga desencadenadora de la Hipertermia Maligna sea otra característica del stress general del síndrome.

PAPEL DE LOS AGENTES DESCENCADENANTES.

Un aspecto muy importante de la Hipertermia Maligna, que se -- menciona al principio de esta monografía, fué el de los agentes desencadenantes de la Hipertermia Maligna. Trataré de dar mayor énfasis a dicha parte del síndrome, pues es la parte inicial de esta enfermedad, que si bien se presentan alteraciones de importancia en la estimulación severa de los músculos esqueléticos no son mortales como la hipertermia Maligna.

El suxametonio o succinilcolina, es conocido como el causante de la Hipertermia Maligna, particularmente en la presencia de otro agente provocador. Los efectos de la succinilcolina se dan por conocidos, sólo nos dedicaremos a los efectos metabólicos hemodinámicos y neuroendocrinos de la succinilcolina en la hipertermia Maligna, en los pacientes susceptibles. Estos son da

tos comparados con los reportes de prevención de los efectos del halotano(11) Los animales en los cuales se ha basado los datos que mencionaremos son iden tificados como susceptibles a la Hipertermia Maligna. Por unas pruebas previas con halotano, en la cual una respuesta positiva incluída en el desarrollo de la rigidez de un miembro.

Normalmente los animales de experimentación responden con una pequeña facilidad al aumento de las concentraciones de lactato y potasio (datos no reportados), del consumo total de oxígeno en las partes de consumo en las partes posteriores(miembros) en los pacientes susceptibles a la Hipertermia Maligna la succinilcolina produjo unos cambios pasajeros en casi todas las medidas. Más tarde los cambios fueron en el consumo de oxígeno en los miembros posteriores, en las concentraciones de lactato y potasio en la frecuencia car díaca, en el pH arterial y en las catecolaminas. Estas respuestas metabólicas hemodinámicas y neuroendocrinas a la succinilcolina (suxametonio) fueron comprobadas en experimentos con cinco cerdos por G.A. Gronert y R.A. Theye en 1976. con cinco cerdos susceptibles a cinco animales normales a la Hipertermia Maligna, para compararlas a las previamente comunicadas para el halotano. Los cambios máximos en el metabolismo aeróbico y temperatura corporal fueron pare cidos, mientras que los cambios en las concentraciones de lactato, potasio, - ión hidrógeno, y catecolaminas fueron menores que los observados tras el halo tano.

Estos resultados se han comentado en términos de la acción de los compuestos químicos despolarizantes tales como la succinilcolina y la aca tilcolina. Los potenciales propagados de acción muscular producen una eleva+

ción de la concentración intracelular de calcio libre que pudiera ser autorregenerante, pero que podría volverse incontrolable debido a las peculiaridades de la Hipertermia Maligna que afecta a las zonas de suministro o almacenamiento de calcio.

PAPEL DE LA HIPERTERMIA MALIGNA Y BLOQUEO REGIONAL.

Cualquier historia personal o familiar indicativa de Hipertermia Maligna del tipo rígido(12,13) constituye un motivo razonable para aplicar analgesia regional con un agente de la clase de los ésteres, si ello es posible, ya que aquella complicación de la anestesia general es difícil de controlar y muchas veces resulta fatal. Las técnicas locales han quedado implicadas por lo menos en un caso de la Hipertermia Maligna que no mostraba rigidez muscular.

Se cree que el hidrocloreuro de procaina tiene efectos terapéuticos si se administra poco después de iniciada la Hipertermia Maligna del tipo rígido, mientras que por otra parte, la lidocaina, que parece ejercer un efecto opuesto la membrana muscular, resulta contraindicada, al igual que los demás agentes que tienen un enlace amídico.

Un reciente estudio efectuado por Kerr y cols. (14) demuestra un bloque de la Hipertermia Maligna en enfermos sensibles al Halotano cuyos miembros inferiores hayan sido totalmente anestesiados por inyección epidural de lidocaina. La anestesia epidural incompleta modificó en estos casos la enfermedad, pero no la previno, lo cual sugiere, primero, que el bloqueo epidu-

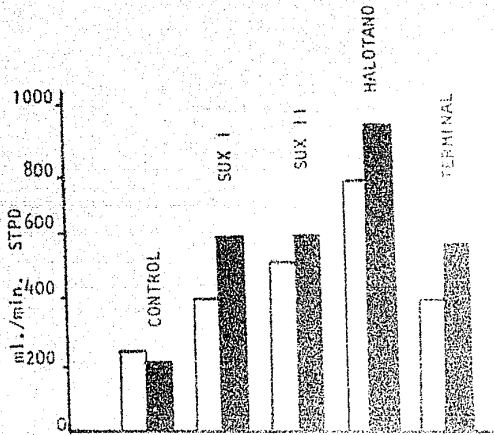
ral puede resultar la técnica de elección en los casos que pueda aplicarse a pacientes sensibles y, en segundo lugar, que la lidocaína puede no estar contraindicada como agente regional en esas circunstancias u otras similares.

EL DANTROLENE SODICO Y LA HIPERTERMIA MALIGNA POR HALOTANO.

Los estudios indican (15,16) que con bajas concentraciones de Dantrolene sodico, confiere una protección significativa contra las contracturas desencadenadas por el halotano en fibras musculares aisladas de puercos susceptibles de Hipertermia Maligna, y también han demostrado una aparente efectividad del dantrolene sodico, en la reversión de la Hipertermia Maligna desencadenada por el halotano. Esta evidencia está apoyada por los reportes de Harrison. La efectividad de esta droga en la reversión y prevención del desarrollo de la Hipertermia Maligna desencadenada por el Halotano se han efectuado en puercos conocidos de desencadenar el síndrome.

Los estudios han demostrado que el D.S. previene o tiene una disminución en la regresión en la respuesta funcional ocurrida en la Hipertermia Maligna causada por el Halotano. No hay una evidencia directa acerca de estos estudios que indiquen los cambios metabólicos en la Hipertermia Maligna que sean reversibles o prevengan el síndrome con el Dantrolene Sodico; motivo por el cual su uso en el humano aun no se efectúa con indicación directa.

Fig. # 1



barras claras consumo de oxígeno
barras oscuras producción de bióxido de carbono

Significado de los valores, del consumo de oxígeno y la producción de bióxido de carbono, durante el desarrollo de la Hipertermia Maligna.

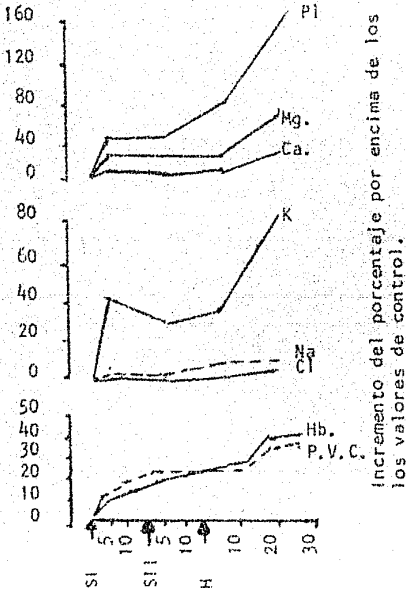
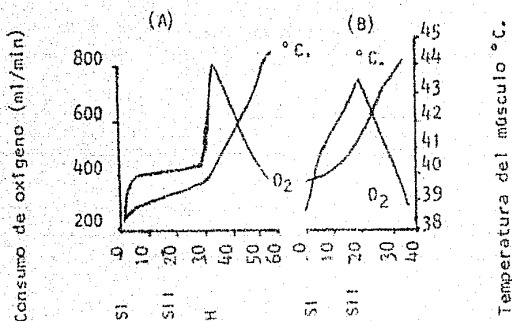


Fig. # 2

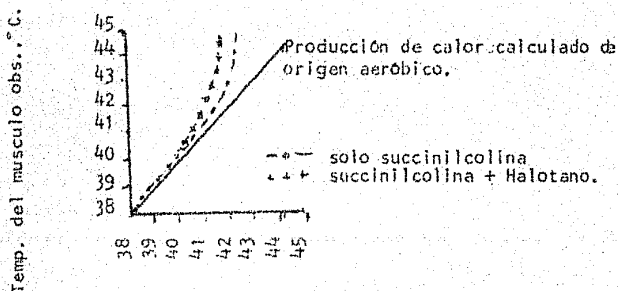
El significado del porcentaje por encima de los valores de control, han sido demostrados en los electrolitos sericos; A si como el significado de los cambios en la Hb. y el Htc. son mostrados también para indicar el grado de hemoconcentración.

Fig. # 3.



El significado de la frecuencia del consumo de oxígeno, y el significado de la temperatura del músculo, en la grafica (A), demostrada con la succinilcolina y halotano. En la curva (B), se muestra el mismo significado con succinilcolina sola.

Fig. # 4.



Comparación de la temperatura calculada, y la observada con los agentes desencadenantes, más frecuentes, estos calculos son en metabolismo aeróbico. (para la curva calculada).

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Dra. Penélope Gómez de L. Hiperpirexia aguda durante la anestesia. Comunicación de un caso, REVISTA MEXICANA DE ANESTESIOLOGIA, XX, 1 1971-7-12.
- 2.- CHARLES E. SHORT, MVM, MS. ROBERT R. PADDLEFORD: Preanesthetic evaluation of Malignant Hyperthermia in pig experimental model. Anesthesia and Analgesia Vol 55. No. 5 1976 643-652
- 3.- JONES E.W. KERR D.D., NELSON T.E.: Malignant Hyperthermia observations in In-poland china pigs, International Symposium on M.H. Springfield Illinois Charles C. Thomas. publisher 1973 331-338.
- 4.- JONATHAN D. KATZ M.D. Malignant Hyperthermia during regional Anesthesia. Anesthesiology 47;75 1977 75-76.
- 5.- BRITT, B. A. (1972). Recent advances in malignant hyperthermia. Anesthesia and Analgesia 51 841.
- 6.- G. M. HALL, J.R. BENDAL, LUCKE AND D. LISTER. Porcine Malignant Hyperthermia. II: Heat Production. Br. J. Anaesthesia (1976), 48, 305-308.
- 7.- J.N. Lucke, G.M. HALL AND LISTER. Porcine malignant Hyperthermia. I: Metabolic and Physiological changes. Br. J. Anaesthesia (1976), 48, 207-304.
- 8.- J. N. Lucke, H. DENNY, G.D? HALL, R. LOVELL AND D. LISTER Porcine malignant Hyperthermia. VI: The Effects of bilateral adrenalectomy and pretreatment with bretylium on the halothane-induced response. Br. J. Anaesth. (1978), 50, 241.
- 9.- J. N. Lucke, G.M. Hall G.D. H. DENNY R. LOVELL Porcine Malignant hyperthermia V: Fatal hyperthermia in the petrain pig associate with the infusion of alfa-adrenergic agonist Br. J. Anaesth. 1978 49, 855
- 10.- C VAN DEN HERDE, D. D. LISTER. E. MUYLEI L. OOMS.. Malignant Hyperthermia in Belgain Landrace pigs rested or exercised before exposure to halothane Br. J. Anaesth. (1976), 48, 821.
- 11.- Gerald A. GROHET? M.D. JAMES H. MILDE, RICHARD A. THELEY M.D., Porcine - Malignant hyperthermia induced by halothane-succinylcholine; Anesthesiology (1976) 44, 124.
- 12.- BRITT B.A. Recent advance in malignant hyperthermia Anesth. analg. 51, 193 1972.
- 13.- MENDENHALL M.K. Hyperpyrexia. Audio Digest Tape (anesthesiology series) - 15, 1973.
- 14.-

- 14.- KERR D.D. WINGARD, D.W, Y GATZE,E. Prevention of porcine malignant hyperthermia by epidural block. *Anaesthesiology* 42;305. 1975.
- 15.- GERALD A. CRONERT, M.D, JAMES H. MICHEL, RICHARD A. THEYE. Dantrolene in malignant Hyperthermia Porcine. *Anaesthesiology* 44,438 (1976.
- 16.- Dykes MHM; evaluation of a muscle relaxant: Dantrolene de Sodium; Dantrium. *JAMA* 231: 862-864 1975.