



Hipertermia maligna

Malignant hyperthermia

Dra. Janet Gloria Ortiz-Bautista,* Dra. Josefina Colín-Hernández,‡
Dra. Erika León-Álvarez§

Citar como: Ortiz-Bautista JC, Colín-Hernández J, León-Álvarez E. Hipertermia maligna. Rev Mex Anesthesiol. 2023; 46 (1): 38-45. <https://dx.doi.org/10.35366/108621>

RESUMEN. La hipertermia maligna es un raro desorden farmacogenético potencialmente mortal, que se presenta como una respuesta hipermetabólica a los anestésicos volátiles y relajantes musculares despolarizantes en individuos susceptibles. Esta susceptibilidad se asocia a mutaciones en tres genes: RYR1, CACNA1S y STAC3. Puede manifestarse con síntomas leves o como una crisis fulminante, con rhabdomiólisis severa, fibrilación ventricular e insuficiencia renal y circulatoria aguda, por lo tanto, el pronóstico depende de qué tan pronto se sospeche del diagnóstico y qué tan rápido se inicie el tratamiento. El diagnóstico definitivo se basa en una prueba de sensibilidad en biopsia muscular fresca y en pruebas genéticas. La mejor manera de prevenir un evento es la detección precoz de los pacientes susceptibles así como contar con el equipo para responder ante una crisis en cada centro donde se administren anestésicos volátiles y la capacitación del personal. Esta revisión sintetiza los conceptos actuales clínicos y biomédicos para detección, prevención, diagnóstico y manejo de la hipertermia maligna.

ABSTRACT. Malignant hyperthermia is a rare, life-threatening pharmacogenetic disorder which presents as a hypermetabolic response to volatile anesthetics and depolarizing muscle relaxants in susceptible individuals. This susceptibility is associated with mutations in three genes: RYR1, CACNA1S and STAC3. Can manifest with mild symptoms or as a fulminant crisis, with severe rhabdomyolysis, ventricular fibrillation and acute renal and circulatory failure, therefore the prognosis depends on how soon the diagnosis is suspected and how fast treatment is started. The definitive diagnosis is based on a fresh muscle biopsy sensitivity test and genetic testing. The best way to prevent an event is the early detection of susceptible, as well as have equipment to respond to a crisis in each center where volatile anesthetics are administered and the training of staff. This review synthesizes current clinical and biomedical concepts for detection, prevention, diagnosis and management of malignant hyperthermia.

INTRODUCCIÓN

La hipertermia maligna (HM) es un raro desorden farmacogenético potencialmente mortal que se manifiesta como una crisis hipermetabólica en respuesta a los anestésicos halogenados y relajantes neuromusculares despolarizantes. Esta respuesta exagerada incluye un incremento descontrolado del metabolismo oxidativo en el musculo esquelético, que rebasa la capacidad del cuerpo para proveer oxígeno y regular la temperatura, condicionando un estado de choque⁽¹⁾.

La HM ocurre en todas las razas en todo el mundo con predominio en los hombres⁽²⁾.

Se desconoce la incidencia real; sin embargo, los reportes varían de acuerdo con la región entre 1:16,000 y 1:250,000. Se ha observado mayor incidencia en niños y personas jóvenes con una media de 18.3 años⁽¹⁾.

Esta revisión sintetiza los conceptos actuales clínicos y biomédicos para el diagnóstico, manejo y prevención de hipertermia maligna en individuos susceptibles.

ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

Es bien aceptado que todos los anestésicos halogenados (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano) y los relajantes neuromusculares despolarizantes (succinilcolina) pueden

Palabras clave:
hipertermia maligna, anestésicos volátiles, succinilcolina, RYR1, dantrolene.

Keywords:
malignant hyperthermia, volatile anesthetics, succinylcholine, RYR1, dantrolene.

* Anestesióloga Pediatra.
Instituto Nacional de Pediatría y Hospital Shriners para Niños, Ciudad de México.
‡ Anestesióloga Pediatra.
Star Médica Hospital Infantil Privado, Ciudad de México.
§ Neuroanestesióloga, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Correspondencia:

Dra. Janet Gloria Ortiz-Bautista
Insurgentes Sur Núm. 3700, letra C,
Col. Insurgentes Cuicuilco,
Alcaldía Coyoacán,
Ciudad de México.
E-mail: janetortiz77@gmail.com

Abreviaturas:

HM = hipertermia maligna.
DHPR = receptores de dihidropiridina.
MHAUS = Malignant Hyperthermia Association of the United States.
EMHG = European Malignant Hyperthermia Group.
SNM = síndrome neuroléptico maligno.

Recibido: 06-08-2021
Aceptado: 30-03-2022



inducir una crisis de hipertermia maligna en individuos susceptibles. El óxido nítrico y el gas xenón no son desencadenantes⁽²⁾. Esta susceptibilidad se asocia principalmente a las mutaciones patogénicas en tres genes: RYR1, CACNA1S y STAC3, lo que explica la base genética de aproximadamente 70% de los pacientes^(3,4). Hay casos debidos a mutaciones *de novo*, pero son raros^(5,6). Se conocen tres isoformas del receptor de rianodina: RYR1 predominante en el músculo esquelético; RYR2 expresado en el músculo cardíaco y RYR3, encontrado en el sistema nervioso central y en el músculo esquelético y liso⁽¹⁾. Desde principios de la década de 1990, las mutaciones en el gen RYR1 en el cromosoma 19q13.1 se han asociado a una predisposición a HM⁽⁷⁾. Este gen codifica la proteína del receptor de rianodina tipo 1 del músculo esquelético, el cual regula el movimiento del calcio desde el retículo sarcoplásmico al espacio intracelular⁽⁴⁾. Se han identificado alrededor de 700 variantes en RYR1; sin embargo, sólo 35 son validadas como variantes patogénicas causantes de HM^(1,3,4), las más comunes son las llamadas «rianodinopatías» (Tabla 1).

Los pacientes con una variante patogénica de RYR1 pueden parecer clínicamente normales. Un subconjunto de estos pacientes desarrolla rabdomiólisis en respuesta al ejercicio, calor, administración de estatinas, enfermedades virales, asimismo muestra niveles elevados de creatinina sérica y algunos pacientes pueden presentar tendencias hemorrágicas⁽⁴⁾.

Los *loci* menos comunes de causalidad de hipertermia maligna (aproximadamente 2% de los casos) son variantes en la subunidad α -1 del receptor de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L sensibles a la dihidropiridina (CACNA1S), que también forma parte del complejo de excitación-contracción en el músculo esquelético⁽⁴⁾.

Se ha relacionado una mutación homocigótica del gen STAC3 con susceptibilidad a HM, la cual se manifiesta principalmente como miopatía americana nativa, un raro desorden encontrado en Carolina del Norte⁽⁸⁾. El funcionamiento normal de la proteína Stac3 es necesario para la ubicación de los receptores de dihidropiridina (DHPR) y RYR1⁽³⁾.

La prevalencia de susceptibilidad a HM se subestima debido a la penetrancia incompleta y la expresión variable del rasgo de susceptibilidad. Aunque la crisis puede presentarse en la primera exposición al agente desencadenante, la mayoría de los individuos requieren en promedio tres exposiciones para desarrollar una reacción fulminante^(1,9).

FISIOPATOLOGÍA

En situaciones normales, la activación de la unión neuromuscular provoca despolarización, que viaja a través de la membrana celular hasta los túbulos T. En su membrana, la despolarización activa un canal dependiente de voltaje (DHPR). Frente a este canal, y fijo a la membrana del retículo sarcoplásmico, se

Tabla 1: Fenotipos comúnmente asociados con hipertermia maligna.

Fenotipo	Genotipo	Características clínicas
Normal	RYR1 dominante y recesivo o variantes de CACNA1S	Ningún síntoma muscular aparente
Enfermedad del núcleo central (CCD)	Variantes dominantes (y heterocigotos <i>de novo</i>) de RYR1	Miopatía congénita caracterizada por debilidad y retraso inespecífico del desarrollo motor
Miopatía multimininuclear	Variantes recesivas de RYR1 y CACNA1S	Miopatía congénita caracterizada por debilidad muscular generalizada y amiotrofia, puede acompañarse de oftalmoparesia
Miopatía centronuclear	Variantes en RYR1, DNM2, MTM1, BIN1, CCDC78, TTN, SPEG	Debilidad muscular que puede iniciar al nacimiento y afectar diferentes grupos de músculos
Miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra	Variantes en CACNA1S, RYR1, ACTA1, SEPN1, LMNA, MYH7 o TPM3	Miopatía de progresión lenta o no progresiva, con debilidad o hipotonía en la infancia. Las características clínicas incluyen retraso del desarrollo de las habilidades motoras gruesas, contracturas articulares y escoliosis
Síndrome de King-Denborough	Casos reportados con o sin variantes en RYR1	Miopatía congénita caracterizada por anomalías esqueléticas y características dismórficas
Parálisis periódica	Variantes en RYR1, CACNA1S o SCN4A	Períodos de debilidad muscular extrema o parálisis basada en niveles fluctuantes de potasio sérico
Miopatía nemalínica	Principalmente asociada con variantes en ACTA1, NEB, TPM3, TPM2, TNNT1 y CFL2. Rara vez asociada con RYR1	Debilidad muscular proximal, retraso en el desarrollo motor con progresión y severidad variable
Miopatía nativa americana	Variantes en el gen STAC3	Miopatía caracterizada por debilidad congénita, artrogriposis, paladar hendido, ptosis, estatura baja y cifoescoliosis
Hiper-CKemia idiopática	Asociada con diferentes entidades tales como enfermedad de Duchenne no diagnosticada, variantes en CAV3, RYR1 y otros	Elevaciones persistentes en suero de creatinina sin evidencia de otra afectación neuromuscular

encuentra el receptor rianodina (RYR1), que es el principal canal de calcio del músculo esquelético. Cuando la DHPR se activa, induce la apertura de RYR1 y desencadena la liberación masiva de iones de calcio hacia el citosol. La fijación del calcio a los miofilamentos provoca deslizamiento de los filamentos de actina y miosina y acortamiento de los sarcómeros permitiendo la contracción muscular⁽¹⁰⁾.

La relajación se produce cuando la estimulación nerviosa se detiene, el canal RYR1 se cierra y el calcio se recaptura hacia el retículo sarcoplásmico por las ATPasas^(5,11).

En pacientes susceptibles, una o más mutaciones genéticas modifican este proceso⁽¹¹⁾ provocando una alteración en la regulación de la excitación-contracción en la fibra muscular, lo que transforma la despolarización del sarcolema en liberación excesiva de calcio⁽⁵⁾. Cuando hay exposición a los agentes desencadenantes, la liberación masiva y no regulada de calcio por el retículo sarcoplásmico genera una contracción muscular permanente con datos de rigidez y fiebre^(5,11,12). Dentro de los miocitos, los mecanismos que habitualmente mantienen las concentraciones de calcio, se agotan. Se estimulan las bombas de calcio mitocondriales dependientes de ATP, lo que aumenta su déficit; produce una aceleración del consumo de oxígeno y aumento de la producción de CO₂^(5,12). Con el ATP y el glucógeno depletados se incrementa la permeabilidad en las membranas celulares y el contenido celular (hidrógeno, potasio, mioglobina y creatinina cinasa) es nulo. Aunque sean funcionales las bombas de membrana ATPasas, no es posible ninguna relajación mientras continúe administrándose el agente desencadenante. Si no hay tratamiento, el metabolismo aerobio se agota, se establece una acidosis por aumento del metabolismo anaerobio e hipercapnia así como hiperpotasemia, que dan lugar a arritmias⁽⁵⁾.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Puede presentarse con síntomas leves e inespecíficos o como una crisis fulminante. El espectro clínico varía desde espasmo del masetero, taquicardia e hipercapnia hasta una forma potencialmente mortal, con rhabdomiólisis severa, orina color cola, fibrilación ventricular, sangrado excesivo e insuficiencia renal y circulatoria aguda⁽¹³⁾. Esta variabilidad clínica puede atribuirse a una penetrancia genética incompleta y se han sugerido factores como la potencia del agente desencadenante^(9,14). El desflurano y el isoflurano producen una contractura más débil⁽⁵⁾, las reacciones más floridas se observan con la administración de un halogenado y succinilcolina. El tiempo entre la inducción anestésica y la aparición de los primeros signos es variable. El episodio puede ocurrir durante la anestesia o en el postoperatorio inmediato^(1,9,13). Las manifestaciones iniciales de un estado hipermetabólico llevan a hipercapnia, acidosis respiratoria e hipertermia. Las manifestaciones secundarias son resultado de un estado anaeróbico, después de la depleción de ATP, con acidosis metabólica y formación de lactato^(12,15,16).

Una respuesta normal a la succinilcolina incluye: fasciculaciones, incremento del tono muscular (sobre todo en los músculos maseteros) y resistencia a la apertura oral en los primeros 60 a 90 segundos después de su administración. En el paciente susceptible a HM, la rigidez mandibular es exagerada en duración e intensidad y está presente en otros grupos musculares, sobre todo en las piernas. La succinilcolina produce también rhabdomiólisis en los pacientes susceptibles a HM y en otras miopatías, siendo un dato inicial, pero rara vez produce hiperpotasemia aguda o hipermetabolismo como en HM^(12,17).

El aumento del consumo de O₂ no es medible en la práctica clínica, no hay desaturación precoz por la FiO₂ mayor de 25% que normalmente se utiliza en anestesia. Si el paciente tiene automatismo respiratorio, es notoria la taquipnea en respuesta a la hipercapnia. La acidosis en un inicio es respiratoria y posteriormente mixta por la hiperlactatemia, lo cual es un signo de gravedad^(5,10,12). La presión sanguínea es variable por los efectos balanceados entre la estimulación simpática y la vasodilatación, resultado de los productos metabólicos y el aumento en el CO₂⁽¹²⁾. La hipertermia puede presentarse de manera tardía. En los niños es mucho más precoz por su baja masa corporal y puede llegar hasta 43.3 °C en las formas fulminantes^(5,18). Las áreas expuestas de la piel pueden estar calientes, rojas y sudorosas, mientras que en los niños pequeños se presenta un patrón moteado⁽¹²⁾. El hipermetabolismo muscular muy intenso y prolongado produce aumento de la concentración sanguínea de sustancias intrasarcoplásmicas como hiperpotasemia, mioglobinuria entre dos y cuatro horas después del evento y un pico de CK entre 12 y 24 horas posteriores, su concentración varía según la duración y gravedad del episodio y puede llegar hasta 2,000 veces el valor normal. Las arritmias se relacionan a la hiperpotasemia por rhabdomiólisis y no siempre están presentes al inicio^(5,10). Si el diagnóstico se retrasa, la HM progresa a una falla multiorgánica que incluye arritmias, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada⁽¹⁷⁾. Un estado irreversible se asocia con la combinación de hipoxia histotóxica (falla mitocondrial) e hipoxia inactiva (isquemia muscular por inflamación, que incrementa la presión intracompartimental)⁽¹⁰⁾.

DIAGNÓSTICO

La HM es una urgencia vital, por ello la identificación de los pacientes debe comenzar desde la valoración preanestésica^(5,11,12). A todos los pacientes se les debe interrogar sobre el antecedente personal o familiar de HM, ya que el trastorno es autosómico dominante⁽¹¹⁾. Aunque la hipertermia maligna no tiene características patognomónicas, el diagnóstico se reserva para los que presenten una respuesta hipermetabólica durante la anestesia general, que utilice agentes halogenados con o sin relajante despolarizante^(5,12).

El diagnóstico definitivo se basa en una prueba de sensibilidad en biopsia muscular fresca, según los protocolos de la

MHAUS (*Malignant Hyperthermia Association of the United States*) y del EMHG (*European Malignant Hyperthermia Group*) que se describen a continuación⁽⁵⁾.

Diagnóstico de sensibilidad. Se basa en los signos clínicos y las pruebas de laboratorio: biológica o genética⁽⁵⁾.

Pruebas *in vitro* de contractura de halotano y cafeína

Las contracturas provocadas por la cafeína y el halotano en los músculos de los pacientes que han presentado HM fulminante, han conducido a establecer protocolos diagnósticos desarrollados por el grupo europeo y estadounidense^(5,15,18). Tienen una sensibilidad y especificidad de 99 y 93.6% respectivamente. Son el estándar de oro para el diagnóstico.

El músculo debe estar recién extraído del músculo vasto externo, con anestesia regional o local. No debe conservarse ni transportarse; el paciente debe trasladarse al hospital donde se realiza la prueba. Deben extraerse mínimo cuatro muestras que se someten a concentraciones crecientes de halotano y cafeína. Cada prueba es positiva si el valor umbral es inferior o igual a 2% de halotano o a 2 mM (milimolar) de cafeína.

Los pacientes se clasifican en tres grupos diagnósticos:

Sensible: pruebas positivas para halotano y cafeína.

No sensible: pruebas negativas para halotano y cafeína.

Equívoco halotano o equívoco cafeína: sólo la prueba de halotano o cafeína es positiva. En la clínica se consideran sensibles a HM.

Estas pruebas se proponen en^(5,15):

1. Pacientes con antecedentes de HM debidos a la anestesia, ya sean personales o familiares.
2. En caso de golpe de calor de esfuerzo.
3. Rabdomiólisis secundaria al esfuerzo, crónica o recurrente.
4. Elevación de la CK idiopática (> 10,000 UI/L) después de una evaluación neurológica para descartar otras causas.

La desventaja de estas pruebas es que se requiere tejido muscular fresco, por lo que el paciente tiene que viajar hasta alguno de los pocos centros en Estados Unidos, Canadá o Europa donde se realiza la biopsia. El costo del estudio es de aproximadamente \$6,000 a \$10,000 dólares^(6,15).

Prueba genética

Se basa en la secuenciación de las regiones que codifican los genes implicados en HM. Se puede realizar en diferentes tejidos como sangre o músculo.

Representa una alternativa a la prueba de contractilidad, menos invasiva, pero también menos sensible (40-50%)^(5,10,15). Además, tiene sus limitaciones como la

Tabla 2: Reglas de puntuación y escala para predecir susceptibilidad a hipertermia maligna (HM).

Si en la lista de indicadores clínicos hay alguno presente, agregue los puntos aplicables para cada indicador, mientras se observa la regla de doble recuento a continuación que se aplica a múltiples indicadores que representan un solo proceso

- Si no hay ningún indicador, la puntuación HM del paciente es cero
- Cuenta doble: si más de un indicador representa un solo proceso, cuente sólo el indicador con la puntuación más alta. La aplicación de esta regla evita la doble contabilización cuando un evento tiene más de una manifestación clínica

Excepción: la puntuación de cualquier indicador relevante en la categoría final de la *Tabla 3* («otros indicadores») debe agregarse a la puntuación total sin tener en cuenta la doble contabilización. Indicadores de susceptibilidad a HM: Los indicadores en cursiva a continuación se aplican sólo con la susceptibilidad a la hipertermia maligna, no para calificar un evento de HM

- *Historia familiar positiva de HM en pariente de primer grado*
- *Historia familiar positiva de HM en pariente no de primer grado*
- *Creatinina cinasa sérica elevada en reposo*
- *Antecedentes familiares positivos de HM junto con otro indicador de la propia experiencia anestésica del paciente que no sea creatina quinasa sérica elevada*

Interpretación de la puntuación bruta: rango HM y probabilidad cualitativa

Puntuación	Rango de HM	Probabilidad de presentarla
0	1	Casi nunca
3-9	2	Improbable
10-19	3	Algo menos que probable
20-34	4	Algo mayor que lo probable
35-49	5	Muy probable
> 50	6	Casi seguro

Paciente con puntuación ≥ 20 debe realizarse las pruebas *in vitro* y genética.

Fuente: Larach MG, et al.⁽¹⁹⁾

discordancia observada entre la prueba de contractilidad y el resultado genético⁽⁵⁾.

Se recomienda en⁽¹⁵⁾:

1. Pacientes confirmados o con alto índice de sospecha de HM.
2. Pacientes con prueba de contractura positivo.
3. Pacientes con algún familiar con test de contractura positivo.
4. Pacientes con familiares con mutaciones en el gen RYR1.

Los resultados indican⁽¹⁵⁾:

1. Una mutación asociada con HM que identifica al paciente como sospechoso y requiere evitar los agentes anestésicos desencadenantes.
2. Una variación en el ADN de significancia incierta. Estos pacientes deben ser tratados como sospechosos a menos que la prueba de contractura sea negativa.
3. No hay mutaciones conocidas en el ADN que causen HM. Esto no limita la posibilidad de HM porque un porcentaje pequeño de mutaciones existe y su sensibilidad es sólo de 60%.

Existe una escala clínica desarrollada para ayudar a determinar la probabilidad de que un evento sospechoso previo sea realmente HM (*Tablas 2 y 3*)⁽¹⁹⁾. Fue creada por un grupo de expertos, y aunque no ha sido validada por genetistas, se usa comúnmente para aconsejar sobre la realización o no de las pruebas diagnósticas definitivas. Cualquier paciente o familiar que ha presentado un episodio con una puntuación igual o mayor de 20 debe realizarse las pruebas⁽¹⁵⁾.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Una variedad de condiciones puede asemejar HM durante la anestesia, incluyendo sepsis, tormenta tiroidea, feocromocitoma, hemorragia intracraneal, suspensión súbita de baclofeno y calentamiento excesivo iatrogénico^(20,21).

Los principales diagnósticos diferenciales que debemos considerar son:

Síndrome neuroléptico maligno (SNM). Síndrome hiper-térmico potencialmente fatal que ocurre por la ingestión de fármacos usados en el tratamiento de condiciones mentales y nerviosas. Algunos antagonistas de dopamina también pueden causar SNM^(20,22). Es resultado del bloqueo del receptor de dopamina. Se ha sugerido un mecanismo genético ligado al alelo A1 del gen del receptor de dopamina⁽²³⁾.

Síndrome serotoninérgico. Datos recientes sugieren un posible rol de 5-HT₂ T10→CSNP en el desarrollo del síndrome serotoninérgico así como variaciones individuales en el metabolismo de serotonina por el citocromo P450⁽²³⁾.

Tabla 3: Indicadores clínicos para el uso de la escala de clasificación de hipertermia maligna.

Categoría	Puntos
Rigidez muscular	15
Ruptura muscular	
CPK > 20,000 UI después de la anestesia con succinilcolina	15
CPK > 10,000 UI después de la anestesia sin succinilcolina	15
Coluria perioperatoria	10
Mioglobinuria > 60 µg/L	5
Mioglobina sérica > 170 µg/L	5
K ⁺ sérico > 6 mEq/L	3
Acidosis respiratoria	
EtCO ₂ > 55 mmHg con ventilación mecánica	15
PaCO ₂ > 60 mmHg con ventilación mecánica	15
EtCO ₂ > 60 mmHg con ventilación espontánea	15
PaCO ₂ > 65 mmHg con ventilación espontánea	15
Hipercapnia inapropiada (subjeto)	15
Taquipnea inapropiada	10
Incremento en la temperatura	
Aumento inapropiado a juicio del anestesiólogo	15
Temperatura > 38.8 °C en el perioperatorio	10
Arritmias	3
Antecedentes familiares (sólo para susceptibilidad)	
En pariente de primer grado	15
En pariente de segundo grado o más	5
Otros indicadores	
Déficit de base > -8 mEq/L	10
pH arterial < 7.25	10
Historia familiar con otro indicador propio del paciente durante la anestesia además de la elevación de CPK	10
Mejoría con uso de dantrolene	5

Puntos designados por categoría.
Fuente: Larach MG, et al.⁽¹⁹⁾

Incremento del EtCO₂. Provocado por hipertermia secundaria a sepsis, calentamiento iatrogénico, disfunción de las válvulas de la máquina o re-inhalación. En áreas fuera de quirófano, un síndrome parecido a HM puede producirse posterior a la administración de contraste iónico en el líquido cefalorraquídeo, sobredosis de cocaína o de 3,4-metilendio-ximetanfetamina (MDMA).

Paro cardíaco hipercalemico súbito. Larach y colaboradores identificaron que pacientes con alguna miopatía oculta, especialmente una distrofinopatía como la distrofia muscular de Duchenne, variedad de Becker y de Thomsen, están en riesgo de hipercalemia que amenaza la vida, posterior a administrar succinilcolina⁽²⁴⁾. Se ha demostrado que la administración de agentes volátiles a tales pacientes puede producir un síndrome similar. Ya que la distrofia muscular de Duchenne se encuentra con una frecuencia de uno en 3,500 recién nacidos vivos y el inicio de los síntomas puede ser después de seis a ocho años de edad, algunos niños aparentemente sanos podrían estar en riesgo de presentar hipercalemia por succinilcolina. Esta reacción no es hipertermia maligna *per*

se, ya que las distrofinopatías son causadas por mutaciones en el cromosoma X⁽⁴⁾ y el dantroleno puede no ser efectivo. En 1992 la FDA (*Food and Drug Administration Agency*) emitió una advertencia para evitar el uso de succinilcolina en niños y adolescentes jóvenes para procedimientos electivos.

Existen informes que describen distintas entidades donde presentaron un síndrome similar a HM en respuesta a halogenados. Sin embargo, estos informes no contienen suficiente información para confirmar un vínculo genético entre el fenotipo y el genotipo asociado con HM incluyendo: síndrome de Schwartz-Jampel, síndrome de Noonan, artrogriposis múltiple congénita, osteogénesis imperfecta y síndrome de Freeman-Sheldon⁽²⁵⁾.

TRATAMIENTO

El pronóstico de una crisis de hipertermia maligna depende de qué tan pronto se sospeche del diagnóstico y qué tan rápido se inicie el manejo⁽¹³⁾.

La mortalidad por hipertermia maligna se redujo de 80% a menos de 2%, después de la introducción de Dantrolene en 1979^(1,9).

Podemos dividir el tratamiento en inmediato y sintomático. El objetivo del manejo inmediato es interrumpir el episodio de HM, mientras que el tratamiento sintomático previene complicaciones subsecuentes.

De acuerdo con las guías de la MHAUS y del EMHG, el tratamiento inmediato incluye:

1. Suspender todos los agentes desencadenantes.
2. Remover el vaporizador y reemplazar la cal sodada.
3. Pedir ayuda.
4. Detener la cirugía. Si puede continuar, mantener la anestesia con fármacos intravenosos no desencadenantes.
5. Hiperventilar. Usar un volumen/minuto de dos a tres veces lo normal, con O₂ al 100% y flujos de 10 L/min.
6. Administrar dantrolene IV 2.5 mg/kg. Repetir hasta que el paciente responda con una disminución en el EtCO₂, rigidez muscular y/o frecuencia cardíaca.

La dosis máxima de dantrolene recomendada es de 10 mg/kg. Es importante reevaluar los diagnósticos diferenciales si los síntomas no se resuelven con esta dosis^(1,9).

Ante una temperatura corporal > 40 °C es recomendable que la cirugía se detenga porque la mortalidad es alta en estas condiciones. Si se reestablece una temperatura < 37 °C y se reduce el EtCO₂, se puede reiniciar la cirugía⁽²⁶⁾.

El tratamiento sintomático se describe en la *Tabla 4*.

El monitoreo anestésico de rutina debe continuarse, incluyendo electrocardiograma (ECG), presión arterial no invasiva, saturación de oxígeno, CO₂ al final de la espiración (EtCO₂) y temperatura central. Es recomendable la colocación de una línea arterial y un catéter urinario así como la monitorización de gases arteriales, gasto urinario, potasio sérico, lactato, CK (la elevación puede no ser evidente durante varias horas), mioglobina sérica y urinaria, función tiroidea, perfil de coagulación, toma de hemocultivos, verificar signos de síndrome compartimental y niveles de glucosa⁽⁹⁾.

Tabla 4: Tratamiento sintomático de hipertermia maligna (HM).

Manejo de la hipertermia: temperatura > 39 °C o menos si aumenta rápidamente	Infusión de soluciones cristaloides frías (4 °C)* Enfriamiento de la superficie corporal con bolsas de hielo, sábanas frías o ventiladores fríos Dejar de enfriar cuando la temperatura ha disminuido a < 38 °C
Manejo de la hipercalemia: K+ > 5.9 o menor con cambios en el electrocardiograma	Gluconato de calcio 30 mg/kg; cloruro de calcio 10 mg/kg Bicarbonato de sodio 1-2 mEq/kg IV Glucosa/ insulina IV: Pacientes pediátricos: 0.1 U de insulina/kg IV y 0.5 g/kg de dextrosa Pacientes adultos: 10 U de insulina IV y 50 mL de glucosa al 50% En pacientes con hipercalemia refractaria que estén en paro cardíaco puede ser necesario diálisis o ECMO
Manejo de la acidosis Manejo de las arritmias	Bicarbonato de sodio 1-2 mEq/kg IV Tratar la acidosis e hipercalemia en caso de estar presentes Amiodarona: pediátricos 3 mg/kg; adultos 300 mg IV β-bloqueadores si persiste la taquicardia Evitar los bloqueadores de canales de calcio debido a que pueden causar hipercalemia fatal y paro cardíaco mientras se usa dantrolene**
Mantenimiento del gasto urinario	Furosemide 0.5-1 mg/kg y/o manitol 1 g/kg para mantener el gasto urinario > 1 mL/kg/h*** Soluciones cristaloides IV Si CK o K+ aumentan, asumir mioglobinuria y dar infusión de bicarbonato 1 mEq/kg/h para alcalinizar la orina

* Las soluciones Ringer lactato no se recomiendan debido a que pueden agravar la acidosis láctica bajo condiciones de acidosis metabólica.
** En pacientes que preoperatoriamente toman bloqueadores de los canales de calcio en forma crónica y desarrollan una crisis de HM, no se debe evitar el uso de dantrolene.
*** Cada vial de dantrolene contiene 3 g de manitol, por lo que debe evitarse condicionar hipovolemia inducida por diuréticos.

Cuando la condición del paciente es estable, es necesario transferirlo a una unidad de cuidados intensivos por al menos 24 horas^(9,26).

Algunos casos pueden necesitar administración de una sola dosis de dantrolene; sin embargo, se debe administrar más de una dosis en presencia de signos de recrudescencia (hipercarbia, elevación de la temperatura, acidosis, rigidez muscular). Las dosis subsecuentes deben ser a 1 mg/kg cada seis horas, aunque en casos fulminantes pueden requerirse infusiones continuas para mantener estable al paciente^(9,13).

Existe una aplicación –MHApp– emitida por la EMHG en cooperación con la MHAUS que puede brindar orientación para el manejo de hipertermia maligna.

ANESTESIA EN EL PACIENTE SUSCEPTIBLE

Se considera paciente susceptible a quien presente alguno de los siguientes antecedentes:

1. Test de contractura halotano-cafeína positiva.
2. Antecedente personal de HM o familiar de primer grado que haya presentado HM.
3. Antecedente familiar o personal de una variante patogénica sospechosa o confirmada (RYR1, CACNA1S, STAC3), a pesar de contar con historial de administración de anestésicos desencadenantes sin complicaciones⁽⁴⁾.
4. Antecedente familiar o personal de algún fenotipo asociado con HM, incluyendo: síndrome de King-Denborough, enfermedad del núcleo central, miopatía multimininuclear, miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra, parálisis periódica, miopatía nemalínica, miopatía nativa americana⁽⁴⁾.
5. Pacientes con posible asociación o riesgo menor: historia de fiebre de origen indeterminado, episodios previos de rabdomiólisis y coluria sin causa aparente.

Este evento se puede presentar en cualquier área donde se utilicen fármacos desencadenantes, no sólo quirófano, también en el departamento de urgencias, áreas de radio-imagen o unidad de terapia intensiva.

Los pacientes hipotónicos o con debilidad que aún no reciben un diagnóstico fenotípico o genotípico, idealmente deben contar con una valoración neurológica antes de la anestesia para proveer la mayor información posible sobre el riesgo de susceptibilidad. Aunque el espectro clínico de las rianodinopatías es extenso, la mayoría de las hipotonías son de origen central. Los casos de hipotonía neonatal son principalmente causados por disfunción del sistema nervioso central, tales como encefalopatía hipóxico isquémica o síndromes cromosómicos como trisomía 21. Estas condiciones son distinguibles de las miopatías por historia clínica y examen físico. En el caso de debilidad en un niño grande, en quien se

sospecha una miopatía, pueden considerarse los anestésicos no detonantes hasta que sea establecido el diagnóstico apropiado o cuando se han excluido las mutaciones de RYR1, CACNA1S y STAC3⁽⁴⁾.

Todos los anestésicos volátiles deben evitarse de forma estricta, además de los relajantes neuromusculares despolarizantes. Es un escenario ideal para el empleo de anestesia total intravenosa. Se pueden utilizar bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Los anestésicos locales tampoco se han relacionado con la generación de HM, así que, si es posible, es mejor utilizar anestesia regional⁽²⁰⁾.

Otro punto importante es la descontaminación de la máquina de anestesia. Lo ideal es no utilizarla (si es posible). Existen diversos sistemas que podrían sustituirla, por ejemplo, un sistema Mapleson conectado a una toma de oxígeno. Los vaporizadores se deben desactivar, drenar o remover.

Así como en diversas áreas de quirófano existen unidades equipadas para soporte cardiovascular avanzado y para el manejo de la vía aérea difícil, también es necesario contar con el equipo para responder a un evento de hipertermia maligna.

De acuerdo con la MHAUS, las características que se deben cumplir son las siguientes⁽²⁷⁾:

1. En los centros donde se administran anestésicos inhalados, disponer por lo menos de 36 viales de dantrolene, almacenados cerca de la sala de operaciones y a temperatura ambiente.
2. Programar la cirugía a primera hora de la mañana.
3. Coordinar las necesidades con laboratorio clínico, farmacia y unidad de cuidados intensivos.
4. Disponer de un carro de reanimación cardiopulmonar.
5. Usar un analizador de gases espirados para confirmar la ausencia de gas anestésico.
6. Tener un valor basal de creatinfosfoquinasa (CK) plasmática preoperatoriamente.
7. Colocar una sábana enfriadora en la mesa quirúrgica, si hay disponibilidad.
8. No se recomienda la administración profiláctica de dantrolene, ya que se ha asociado a la aparición de debilidad muscular con depresión respiratoria y posibilidad de ventilación mecánica.

CONCLUSIONES

La presentación clínica de la hipertermia maligna es variable, desde cursos leves o moderados hasta crisis fulminantes, por lo cual, la supervivencia del paciente depende del reconocimiento temprano y la acción inmediata del anestesiólogo así como la pronta administración de dantrolene. En México escasos hospitales cuentan con este fármaco.

Los métodos de diagnóstico actuales de susceptibilidad siguen siendo las pruebas *in vitro* de contractura de halotano y cafeína y las pruebas genéticas. Ambos métodos de diagnóstico son costosos y requieren de un centro especializado, desafortunadamente, no existe ninguno en Latinoamérica.

Por lo tanto, es vital la detección precoz de los pacientes susceptibles y con sospecha de HM antes de someterse a anestesia general, contar con equipo para responder ante una crisis de HM en cada centro donde se administren anestésicos volátiles y la capacitación del personal para hacer frente a este tipo de eventos.

REFERENCIAS

1. Kaur H, Katyal N, Yelam A, Kumar K, Srivastava H, Govindarajan R. Malignant hyperthermia. *Mo Med*. 2019;116:154-159.
2. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:355-362.
3. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Malignant hyperthermia in the post-genomics era: new perspectives on an old concept. *Anesthesiology*. 2018;128:168-180.
4. Litman RS, Griggs SM, Dowling JJ, Riazi S. Malignant hyperthermia susceptibility and related diseases. *Anesthesiology*. 2018;128:159-167.
5. Dalmas A, Roux-Buisson N, Julien-Marsollier F, Bosson C, Bruneau B, Payen JF, et al. Hipertermia maligna de la anestesia. *EMC-Anestesia-Reanimación*. 2019;45:1-12. doi: 10.1016/S1280-4703(19)42971-X.
6. Biesecker LG, Dirksen RT, Girard T, Hopkins PM, Riazi S, Rosenberg H, et al. Genomic screening for malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 2020;133:1277-1282.
7. McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, et al. Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature*. 1990;343:562-564.
8. Stamm DS, Powell CM, Stajich JM, Zismann VL, Stephan DA, Chesnut B, et al. Novel congenital myopathy locus identified in Native American Indians at 19q13.13-14.1. *Neurology*. 2008;71:1764-1769.
9. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. *Can J Anaesth*. 2018;65:709-721.
10. Gupta P, Hopkins P. Diagnosis and management of malignant hyperthermia. *BJA Education*. 2017;17:249-254.
11. Brandom BW, Callahan PM. Malignant hyperthermia: an update. *Advances in Anesthesia*. 2015;33:113-128.
12. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, et al. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76:655-664.
13. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res*. 2019;34:75-85.
14. Heytens L, Forget P, Scholtes JL, Veyckemans F. The changing face of malignant hyperthermia: less fulminant, more insidious. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43:506-511.
15. Ellinas H, Albrecht MA. Malignant hyperthermia update. *Anesthesiol Clin*. 2020;38:165-181.
16. Gleich SJ, Strupp K, Wilder RT, Kor DJ, Flick R. An automated real-time method for the detection of patients at risk for malignant hyperthermia. *Paediatr Anaesth*. 2016;26:876-882.
17. Gray RM. Anesthesia-induced rhabdomyolysis or malignant hyperthermia: is defining the crisis important? *Paediatr Anaesth*. 2017;27(5):490-493.
18. Spruce L. Malignant hyperthermia. *AORN J*. 2020;112:281-290.
19. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 1994;80:771-779.
20. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:93. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1.
21. Carrillo ER, Lázaro SG, Nava LJA. Hipertermia maligna: Conceptos actuales. *Rev Mex Anest*. 2013;36:185-192.
22. Hara Y, Hosoya Y, Deguchi R, Sawamura S. A case of malignant hyperthermia that was difficult to be differentiated from oral antipsychotic polypharmacy-associated neuroleptic malignant syndrome. *JA Clin Rep*. 2016;2:8. doi: 10.1186/s40981-016-0035-8.
23. Ortiz JF, Wirth M, Eskander N, Cozar JC, Fatade O, Rathod B. The genetic foundations of serotonin syndrome, neuroleptic malignant syndrome, and malignant hyperthermia: is there a genetic association between these disorders? *Cureus*. 2020;12:e10635.
24. Larach MG, Rosenberg H, Gronert GA, Allen GC. Hyperkalemic cardiac arrest during anesthesia in infants and children with occult myopathies. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997;36:9-16.
25. Benca J, Hogan K. Malignant hyperthermia, coexisting disorders, and enzymopathies: risks and management options. *Anesth Analg*. 2009;109:1049-1053.
26. Safety Committee of Japanese Society of Anesthesiologists. JSA guideline for the management of malignant hyperthermia crisis 2016. *J Anesth*. 2017;31:307-317.
27. Malignant Hyperthermia Association of the United States. 2022. Available in: <http://www.mhaus.org>