



# Hipertermia maligna en paciente sometida a mastectomía radical tipo Madden

## *Malignant hyperthermia in a patient undergoing Madden type radical mastectomy*

Dr. Horacio Vázquez-Morales,\* Dr. Arturo Jaime-Córdova,‡  
Dra. Verónica Vargas-Sánchez§

**Citar como:** Vázquez-Morales H, Jaime-Córdova A, Vargas-Sánchez V. Hipertermia maligna en paciente sometida a mastectomía radical tipo Madden. Rev Mex Anestesiología. 2023; 46 (3): 208-211. <https://dx.doi.org/10.35366/111078>

**RESUMEN.** El objetivo del presente estudio es dar a conocer el manejo anestésico que se proporcionó ante un evento crítico hipertermia maligna (HM) en una mastectomía radical Madden programada de manera electiva, la cual fue manejada con lo que se contaba en ese momento por no tener el fármaco específico (dantroleno) para este tipo de evento HM. El cáncer de mama es una enfermedad compleja, es la primera causa de muerte en la mujer a nivel mundial, ocurre en 70% en países desarrollados. México se encuentra en un nivel intermedio, representa un problema de salud con tendencia a la alta debido al envejecimiento de la población y a mayor prevalencia en factores de riesgo. La HM es un trastorno farmacogenético desencadenado por anestésicos que liberan una masiva acumulación de calcio en el sarcoplasma, que conduce a un metabolismo acelerado y a un incremento en la actividad contráctil del músculo esquelético, llevando a un estado hipermetabólico que genera un incremento en la temperatura corporal llegando a tener secuelas importantes y una alta mortalidad. Se trató de paciente femenino 40 años sin antecedentes relevantes para procedimientos anestésicos, se aplicó anestesia general balanceada, a los 60 minutos presentó datos clínicos que nos sugerían hipertermia maligna, fue manejada con los medios disponibles y se obtuvo un resultado favorable desde el punto de vista de morbilidad y mortalidad.

**ABSTRACT.** The objective of the present is to present the anesthetic management that occurred before a critical event malignant hyperthermia (MH) in an electively scheduled Madden radical mastectomy and which was managed with what was available at that time for not having the drug specific (dantrolene) for this type of event HM. Breast cancer is a complex disease, being the leading cause of death in women worldwide, with 70% occurring in developed countries. Mexico is at an intermediate level, being a health problem with a tendency to rise due to the aging of the population, population and higher prevalence of risk factors. Malignant hyperthermia (MH) is an anesthetic-triggered pharmacogenetic disorder that triggers a massive accumulation of calcium in the sarcoplasm, leading to accelerated metabolism and increased skeletal muscle contractile activity. Leading to a hypermetabolic state showing an increase in body temperature, leading to significant sequelae and high mortality. It was a 40-year-old female with no relevant history for anesthetic procedures, being managed with balanced general anesthesia at 60 minutes present data clinicians that they suggested malignant hyperthermia, being managed. With the available means, obtaining a favorable result from the point of view of morbidity and mortality.

### Abreviaturas:

CAM = concentración alveolar mínima.  
CAV-L = canales de calcio de tipo L.  
DHPRs = receptores de dihidropiridina.  
E-C = excitación-contracción.  
EtCO<sub>2</sub> = bióxido de carbono al final de la inspiración.  
FiO<sub>2</sub> = fracción inspirada de oxígeno.  
HGR = Hospital General Regional.  
HM = hipertermia maligna.  
RyR1 = receptor de rianodina 1.  
UCI = unidad de cuidados intensivos.

### Palabras clave:

hipertermia maligna,  
dantroleno, mastectomía  
Madden, sevoflurano.

### Keywords:

*malignant hyperthermia,  
dantrolene, Madden mastectomy,  
sevoflurane.*

\* Médico anestesiólogo, Instituto Nacional de Cancerología.

Médico anestesiólogo, Hospital Ángeles de Interlomas.

‡ Médico anestesiólogo, Hospital General Regional (HGR) No. 196, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hospital Ángeles de Interlomas, Hospital ABC campus Santa Fe.

§ Médico anestesiólogo, Hospital Central Militar, Residente de Alta Especialidad Anestesia Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

### Correspondencia:

**Dr. Horacio Vázquez-Morales**

**E-mail:** horacio7775@hotmail.com

Recibido: 31-01-2022

Aceptado: 31-08-2022

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja, por lo que a pesar de los avances de la oncología moderna es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial con más de 520,000 muertes cada año, de las cuales 70% ocurre en países en desarrollo. México se ubica en un nivel intermedio con tasas cuatro veces menores, si bien el cáncer de mama es cada vez más un problema de salud importante por la tendencia ascen-

dente de su incidencia y mortalidad determinadas tanto por el envejecimiento de la población y el aumento de la prevalencia de los factores de riesgo como por la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías en 90%<sup>(1)</sup>. Los tratamientos quirúrgicos son: conservador, radical curativo, radical paliativo y reconstructivo, éstos dependerán de la etapa de la enfermedad que incluyen quimioterapia y radioterapia<sup>(2)</sup>. Los métodos terapéuticos que en la actualidad se basan para tratar el cáncer mamario son: cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. De ellos la cirugía y la radioterapia tienen una acción local o locorregional; en la quimioterapia y la hormonoterapia su acción es sistémica<sup>(3,4)</sup>.

La hipertermia maligna es un trastorno farmacogenético potencialmente fatal<sup>(5)</sup>. Durante una crisis de hipertermia maligna, anestésicos inhalados y relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina pueden desencadenar una masiva acumulación de calcio en el sarcoplasma, que conduce a un metabolismo acelerado y a un incremento en la actividad contráctil del musculo esquelético<sup>(6)</sup>. Este estado hipermetabólico genera calor con incremento rápido de la temperatura corporal, lo que lleva al paciente a un estado de hipoxemia, acidosis metabólica, rhabdomiólisis, que de no reconocerse de manera rápida y tratada a tiempo puede llevar al paciente a la muerte<sup>(7)</sup>.

Esta liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  en el sarcoplasma se produce debido a una despolarización de la membrana que induce cambios conformacionales en canales de calcio de tipo L (CAV-L) (o receptores de dihidropiridina [DHPRs]), que conducen a la activación de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  de liberación del retículo sarcoplásmico (o subtipo receptor de rianodina 1 [RyR1] en el musculo esquelético)<sup>(8)</sup>. Esta interacción funcional entre DHPRs y RyRs transforma la electricidad en la sustancia química, que comúnmente se conoce como acoplamiento excitación-contracción (E-C)<sup>(7,8)</sup>. Varias mutaciones en el gen RyR1 han sido ya identificadas e implicadas en una amplia gama de canalopatías, y este defecto es el principal responsable de la susceptibilidad a la HM; sin embargo, otros genes pueden estar implicados. Esta variación en genes relacionados con la susceptibilidad a la HM es la principal causa de las diferentes manifestaciones del síndrome<sup>(8)</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 41 años con diagnóstico de cáncer de mama derecho T4B, N3C, M0 estadio clínico IIIB programada para mastectomía radical Madden derecha. Antecedentes de importancia: cesárea hace 20 años bajo anestesia regional sin complicaciones; la historia familiar no reveló antecedentes de reacciones adversas a medicamentos anestésicos. Inició padecimiento actual con aumento de volumen a nivel de la mama derecha; mastografía con asimetría focal asociada a

distorsión que ocupa la profundidad media del cuadrante superior externo derecho, lesiones sólidas múltiples en mama derecha, de alta sospecha de malignidad que requiere correlación histopatológica. Categoría BIRADS 6. El estudio patológico determinó un carcinoma lobulillar infiltrante, por lo que se solicita valoración por radioterapia, la cual propone tratamiento de radioterapia 50 Gy en 25 fracciones a pared torácica y áreas ganglionares, además de que el servicio de cirugía oncológica propone mastectomía radical tipo Madden derecha antes de radioterapia y posterior reconstrucción mamaria de forma tardía.

En sala de quirófano se prepara a paciente para anestesia general balanceada, se inició inducción anestésica con fentanyl 250  $\mu\text{g}$ , propofol 150 mg y cisatracurio 10 mg. Después de latencia de medicamentos la paciente es intubada con tubo oro-traqueal 7.0 fr sin complicaciones, se conecta a ventilación mecánica controlada por volumen, con una fracción inspirada de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ ) al 50% y el mantenimiento anestésico se dio con sevoflurano con una concentración alveolar mínima (CAM) de 0.9-1.0% continuando además con una perfusión continua de fentanyl. La paciente se mantiene hemodinámicamente estable por aproximadamente 60 minutos del transquirúrgico.

Hacia el final de la mastectomía la paciente experimenta cambios fisiológicos consistentes con hipertermia maligna (*Figura 1*). El bióxido de carbono al final de la inspiración ( $\text{EtCO}_2$ ) se incrementa de 34 a 128 mmHg en un lapso no mayor de cinco minutos, la frecuencia cardíaca se incrementó de 70 por minuto a 140 latidos por minuto, la presión arterial se incrementó de 95/65 a 140/96 mmHg y la temperatura corporal se incrementó de 35.8 a 43 °C la gasometría arterial pasó a tener un componente de acidosis mixta, la paciente durante ese período presenta, además, infradesnivel del segmento ST y taquicardia ventricular que no responde a medicación, presentando paro cardíaco en dos ocasiones durante el transquirúrgico con medidas de soporte vital avanzado recuperando ritmo sinusal al primer y segundo ciclo de ma-



**Figura 1:** Pantalla que muestra cambios asociados a hipertermia maligna durante el transquirúrgico.



**Figura 2:** Pantalla que muestra los cambios después de dos horas del inicio del cuadro agudo a su llegada a la UCI.

niobras respectivamente. El anestésico inhalado fue eliminado inmediatamente y se continuó con infusión de propofol para mantener sedación así como infusión de fentanyl para analgesia. Además de que posterior a estos eventos la paciente requirió de apoyo de vasopresor (norepinefrina) para control hemodinámico, presentó hematuria y tetania franca. Para el control de la hipertermia se usaron medios físicos (hielo y agua helada) además de soluciones intravenosas frías y lavado gástrico con solución helada hasta conseguir una temperatura de 40 °C al momento del traslado a terapia intensiva. Nuestro instituto carece de drantoleno.

La paciente se mantiene en quirófano por aproximadamente dos horas hasta estabilización hemodinámica y de la temperatura, aún con hipertermia de 40 °C la paciente es trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde posterior a su ingreso se mantuvo con persistencia de estado de choque, un episodio de fibrilación ventricular y taquicardia ventricular y posteriormente ritmo nodal y asistolia, por lo que se reinician maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas por seis minutos, con salida a taquicardia sinusal, persistiendo con acidosis respiratoria severa e hiperlactatemia así como fiebre de hasta 41 °C. La paciente recibe los siguientes diagnósticos: 1. Cáncer de mama derecha (T4B-N3-M0) estadio clínico IIIC. Postoperatorio inmediato de mastectomía tipo Madden derecha. 2. Hipertermia maligna probable. 3. Síndrome postreanimación fase inmediata. 4. Acidosis láctica 5. Choque hipovolémico 6. Coagulopatía (coagulación intravascular diseminada) (Figura 2).

La paciente egresó de la UCI siete días posteriores al evento de hipertermia maligna. La paciente posterior a su alta médica fue valorada por el servicio de genética médica que recomienda la posibilidad de realizar estudios moleculares en búsqueda de mutaciones en los genes RYR1 y CACNA1s, el primero se encuentra en aproximadamente 70% de los casos de hipertermia maligna y el segundo en 1%. Además, se

consideró con la paciente y la clínica de genética realizar una junta familiar de información a los hermanos e hijos acerca de la hipertermia maligna, brindar asesoramiento sobre los riesgos y proponer alguna prueba molecular.

## DISCUSIÓN

Este caso es una rara alteración farmacogenética potencialmente fatal en cualquier tipo de cirugía<sup>(9)</sup>; la prevalencia de hipertermia maligna se estimó en rangos de 1:10,000 a 1:220,000; en un reporte japonés se calculó la prevalencia en 1:78,000 entre los años 2006 y 2008<sup>(10)</sup>. En nuestro caso se presentó en una mastectomía radical Madden, una cirugía habitual en nuestro instituto. La forma clásica de presentación es un incremento abrupto de CO<sub>2</sub>, taquicardia inexplicable, rigidez muscular, sudoración difusa, acidosis e hipercalemia, lo cual concuerda con un reporte canadiense retrospectivo de 129 casos documentados en 2014<sup>(11)</sup>. La forma de presentación fue rápida severa y progresiva con alteraciones clínicas y posteriormente bioquímicas que llevaron a la paciente a un estado crítico. El manejo anestésico llevado durante el evento se aplicó con base en lo disponible en el momento y en las guías europeas del manejo de hipertermia maligna<sup>(9)</sup>; en nuestro caso la causa desencadenante de esta complicación aparentemente fue debida a sevoflurano a pesar de ser un disparador débil para la generación de hipertermia maligna<sup>(12)</sup>.

Riazi S y colaboradores nos mostraron que los anestésicos volátiles son los responsables de más de la mitad de los casos de HM en su serie, por sólo 20% de los relacionados a succinilcolina, además de que las complicaciones se desarrollan después de 30 minutos del inicio del proceso siendo la principal la falla renal aguda, y se intensifican con la ausencia de la administración de dantroleno<sup>(11)</sup>.

Como ya se ha descrito los anestésicos inhalatorios como el halotano, sevoflurano, isoflurano y enflurano son posibles desencadenantes de hipertermia maligna<sup>(12,13)</sup>. Adicionalmente, se ha informado que la succinilcolina, un agente bloqueador neuromuscular despolarizante, es capaz en sí mismo de desarrollar hipertermia maligna (MH)<sup>(12,14)</sup>. Sin embargo, es importante señalar que la HM se puede activar hasta seis horas después de la inducción de la anestesia general, cuando el agente inhalatorio ya se usó<sup>(15)</sup>.

La naturaleza potencialmente mortal de la hipertermia maligna ordena el tratamiento tan pronto como se sospecha el diagnóstico. Los principios del tratamiento hipertermia maligna inicia con la interrupción inmediata de la agente desencadenante<sup>(10)</sup>.

El paciente es entonces hiperventilado para disminuir la EtCO<sub>2</sub>, seguido de la administración de dantroleno. La dosis inicial de dantroleno es de 2.5 mg/kg, y esta dosis se repite según sea necesario, la dosis puede ajustarse a 10 mg/kg hasta

la resolución de la taquicardia e hipercapnia. El dantroleno se continúa luego a 1 mg/kg cada cuatro a ocho horas durante 24 a 48 horas. Mientras se está infundiendo dantroleno, la hipertermia debe ser controlada por todos los medios disponibles por el médico tratante<sup>(9)</sup>.

El enfriamiento rápido continúa hasta una temperatura corporal central que alcanza 38.5 °C, la atención será continua para las próximas 36 a 48 horas; se lleva a cabo en la UCI, donde el paciente es monitoreado y se tratan arritmias, trastornos bioquímicos y alteraciones metabólicas. La uresis aumenta a 2 mL/kg/h con la administración de fluidos manitol y furosemida, según sea necesario<sup>(10)</sup>.

Una vez que el paciente se estabiliza con la mejora documentada de aspectos metabólicos y bioquímicos, la atención a posibles complicaciones debe ser la prioridad. Nuestra

paciente desarrolló falla cardíaca, lesión renal aguda AKIN 2, hepatitis isquémica y coagulación intravascular diseminada; todas estas complicaciones por sí solas tienen un alto índice de mortalidad.

## CONCLUSIÓN

La hipertermia maligna es una complicación anestésica. Todo personal a cargo de un quirófano, cirujanos y anestesiólogos deben tener siempre en mente este diagnóstico por la letalidad que puede alcanzar. Un pronto reconocimiento de los signos clínicos y una rápida intervención puede reducir notablemente la aparición de complicaciones asociadas al padecimiento, un aspecto importante en este caso fue la falta de dantroleno para el tratamiento de esta paciente.

## REFERENCIAS

1. Cáncer, el asesino silencioso de la mujer mexicana. Conversus. Instituto Politécnico Nacional. México. 2006. p. 47.
2. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-Summary document. *Annals of Oncology*. 2008;19:614-622.
3. Frenk MJ, Ruelas BE, Tapia CR, Castañón RR, de León-May ME, González PE, et al. Compendio de patología mamaria. Secretaría de Salud. México. 2002. p. 13-14.
4. Programa de acción: cáncer de mama. 2007-2012. Secretaría de Salud. México. 2007. p. 11.
5. Bandschapp O, Girard T. Malignant hyperthermia. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13652. doi: 10.4414/sm.w.2012.13652 Cite this as: *Swiss Med Wkly*. 2012;142: w13652.
6. Schiemann AH, Paul N, Parker R, Pollock N, Bulger TF, Stowell KM. Functional characterization of 2 known ryanodine receptor mutations causing malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2014;118:375-380. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a273ea.
7. Visoiu M, Young MC, Wieland K, Brandom BW. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2014;118:388-396. doi: 10.1213/ANE.0000000000000062.
8. Brandom BW, Bina S, Wong CA, Wallace T, Visoiu M, Isackson PJ, et al. Ryanodine receptor type 1 gene variants in the malignant hyperthermia-susceptible population of the United States. *Anesth Analg*. 2013;116:1078-1086. doi: 10.1213/ANE.0b013e31828a71ff.
9. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*. 2010;105:417-420. doi: 10.1093/bja/aeq243.
10. Schuster F, Moegele S, Johannsen S, Roewer N. Malignant hyperthermia in the intensive care setting. *Crit Care*. 2014;18:411. doi: 10.1186/cc13744.
11. Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijesundera D, Massey C, Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg*. 2014;118:381-387. doi: 9.1213/ANE.0b013e3182937d8b.
12. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, et al. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology*. 2011;114:84-90. doi: 10.1097/ALN.0b013e318200197d. Erratum in: *Anesthesiology*. 2011;114:1257.
13. Cotttron N, Larcher C, Sommet A, Fesseau R, Alacoque X, Minville V, et al. The sevoflurane washout profile of seven recent anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible adults and infants: a bench test study. *Anesth Analg*. 2014;119:67-75. doi: 10.1213/ANE.0000000000000208.
14. Correia AC, Silva PC, da Silva BA. Malignant hyperthermia: clinical and molecular aspects. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62:820-837. doi: 10.1016/S0034-7094(12)70182-4.
15. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth*. 2011;107:48-56. doi: 10.1093/bja/aer132.